

Aus der Abteilung Infektiologie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals

Leitung: Prof. Dr. med. Johannes Hübner

Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital

Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof Dr. med. Dr. sci. nat. Christoph Klein

# Eine qualitative und quantitative Analyse des Antibiotikaverbrauchs in der Kinderchirurgie, der Kinderonkologie sowie bei Kindern nach Stammzelltransplantation

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Caspar Wilhelm Weritz

aus

Warendorf

2020

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Johannes Hübner

Mitberichterstatter: PD Dr. Gerhard Wolf

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 19.05.2020

Gewidmet Josefa und Wilhelm.

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
1.1.	<i>Antibiotic Stewardship</i>	11
1.2.	<i>Antibiotic Stewardship in der Pädiatrie</i>	12
<b>2</b>	<b>Zielsetzung</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>16</b>
3.1.	<i>Studiendesign</i>	16
3.1.1	Patientenkollektiv	17
3.1.2	Methodik	18
3.1.3	Quantitative Einheit des Antibiotikaverbrauchs	20
3.1.4	Resistenzanalyse	20
3.2.	<i>Statistische Methoden</i>	21
3.3.	<i>Ethik und Datenschutz</i>	23
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>24</b>
4.1	<i>Pädiatrische Chirurgie</i>	24
4.1.1	Patientenkollektiv	24
4.1.2	Antibiotikatherapie	24
4.1.3	Therapiedauer	24
4.1.4	Therapieindikationen	25
4.1.5	Verordnungshäufigkeiten	25
4.2	<i>Pädiatrische Onkologie</i>	28
4.2.1	Patientenkollektiv	28
4.2.2	Antibiotikatherapie	28
4.2.3	Therapiedauer	29
4.2.4	Therapieindikationen	29
4.2.5	Verordnungshäufigkeiten	29
4.3	<i>Pädiatrische Stammzelltransplantationseinheit</i>	31
4.3.1	Patientenkollektiv	31
4.3.2	Antibiotikatherapie	31
4.3.3	Therapiedauer	31
4.3.4	Therapieindikationen	31
4.3.5	Verordnungshäufigkeiten	32
4.4	<i>Leitliniengerechte Antibiotikatherapie</i>	37
4.4.1	Adhärenz in der Therapieleitlinie „Fieber in Neutropenie“	37
4.4.1.1	Beschreibung der Leitlinie	37
4.4.1.2	Überprüfung der Daten in Bezug auf die Leitlinie	39
4.4.1.3	Gruppierung	40
4.5	<i>Dosierungsempfehlung</i>	42
4.5.1	Beschreibung der Dosierungsempfehlung	42
4.5.2	Ergebnisse	43
4.5.2.1	Optimale Dosierungen Chirurgie	43
4.5.2.2	Optimale Dosierungen Onkologie	44
4.5.2.3	Optimale Dosierungen Stammzelltransplantationsstation	45
4.5.2.4	Von der Empfehlung abweichende Dosierungen	45
4.5.2.4.1	Abweichende Dosierungen in der pädiatrischen Chirurgie	46
4.5.2.4.2	Abweichende Dosierungen in der pädiatrischen Onkologie	48
4.5.2.4.3	Abweichende Dosierungen auf der Station für Stammzelltransplantation	49
4.6	<i>Mikrobiologie und Resistenzsituation</i>	50
4.6.1	Spektrum der bakteriellen Erreger	52
4.6.1.1	Übersicht der Erreger	52
4.6.1.2	Resistenzsituation bakterieller Erreger in der pädiatrischen Chirurgie	54
4.6.1.2.1	Gram-negative Erreger Chirurgie	54
4.6.1.2.2	Gram-positive Erreger Chirurgie	55
4.6.1.3	Resistenzsituation bakterieller Erreger in der pädiatrischen Onkologie und auf der Stammzelltransplantationsstation	57
4.6.1.3.1	Gram-negative Erreger	57
4.6.1.3.2	Gram-positive Erreger	57
4.6.1.4	Erregerspektrum bei febrilen neutropenen Patienten	60

4.6.1.4.1	Erregerspektrum	60
4.6.1.4.2	Gram-positive Erreger	60
<b>5</b>	<b>Diskussion</b>	<b>62</b>
5.1	<i>Diskussion der Methoden</i>	62
5.2	<i>Diskussion der Ergebnisse</i>	64
5.2.1	Studienpopulation	64
5.2.2	Verordnungshäufigkeit	64
5.2.3	Therapielänge in LoT	68
5.2.4	Abweichung von Therapieleitlinien	69
5.2.5	Erregerprofil und Resistenzsituation	69
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>73</b>
<b>7</b>	<b>Anhang</b>	<b>78</b>
7.1	<i>Abkürzungen</i>	78
7.2	<i>Abbildungs- und Tabellenverzeichnis</i>	80
7.3	<i>Leitlinie Fieber in Neutropenie</i>	81
7.4	<i>Danksagung</i>	82
7.5	<i>Eidesstattliche Versicherung</i>	83
<b>8</b>	<b>Bibliografie</b>	<b>84</b>



# 1 Einleitung

Das Thema Antibiotikaverbrauch und die damit direkt zusammenhängende Resistenzentwicklung bei Bakterien ist nicht nur in Deutschland von großer Bedeutung, sondern findet auch international zunehmend mehr Aufmerksamkeit. So hat sich die Anzahl der Veröffentlichungen zum Thema „antibiotic resistance“ auf der Online-Datenbank PubMed vom Jahr 1995 bis zum Jahr 2015 fast verdreifacht (Abb.1.1).

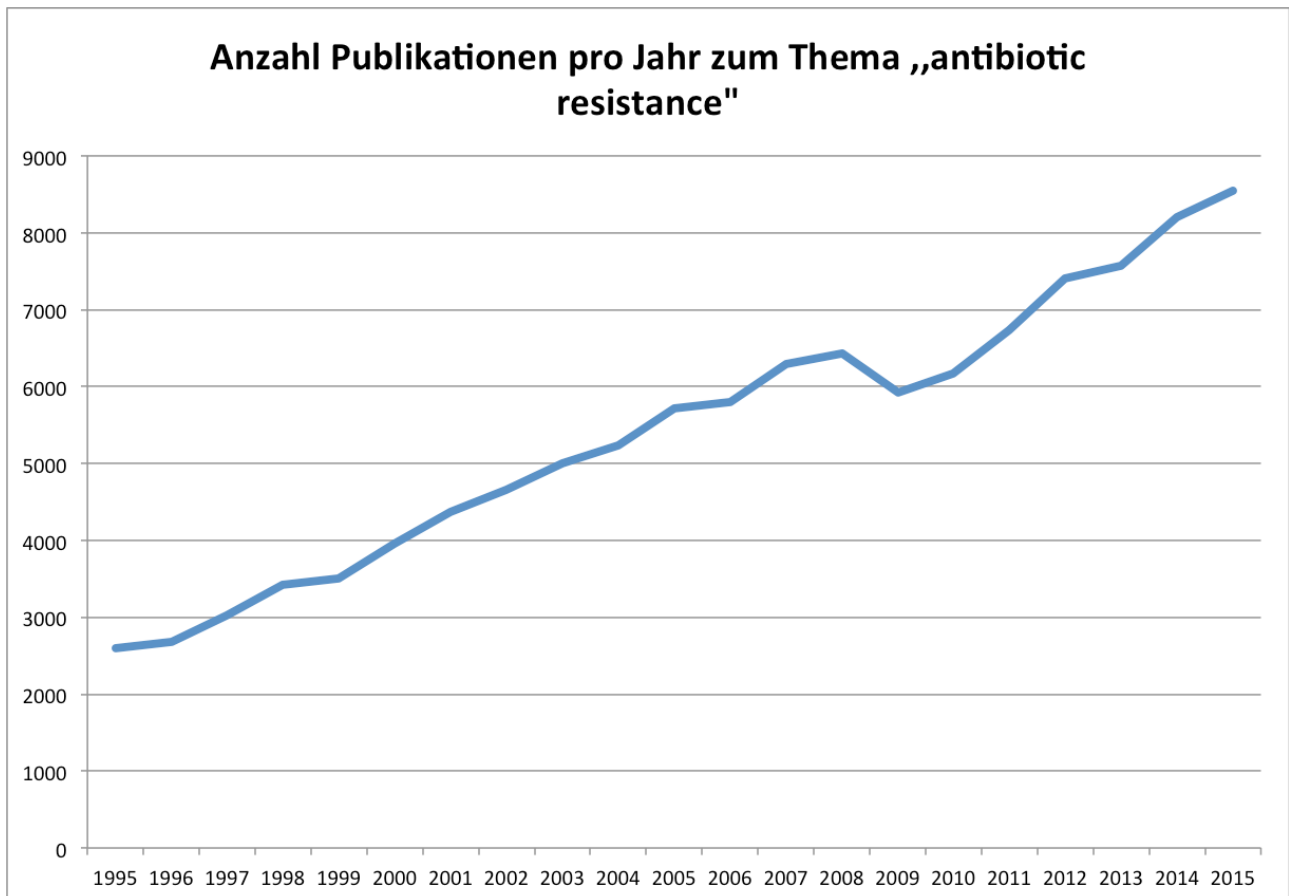


Abb. 1.1.: Anzahl Publikationen zum Thema „antibiotic resistance“

Auch in der Pädiatrie ist das Thema Antibiotikaverbrauch und Resistenzentwicklung von großem öffentlichem Interesse. So hat die US Regierung im Jahre 2015 einen Plan zur Eindämmung von Bakteriellen Resistenzen verabschiedet, welcher auch auf die Situation in der Pädiatrie eingeht [1].

Seit der Entdeckung des Penicillins ist die Behandlung von bakteriellen Infektionen zwar einfacher und erfolgreicher geworden [2], jedoch haben sich durch unsachgemäßen und weitreichenden Gebrauch von Antibiotika zunehmend Resistenzen bei Bakterien gebildet und damit schon in einigen Fällen Antibiotika wirkungslos gemacht.

Bei „25,5% bzw. 23,3%“ der stationär aufgenommenen Patienten in Deutschland in 2011 wurde mindestens ein Antibiotikum verordnet [3]. Diese hohe Rate ist assoziiert mit der inkorrekten Verordnung dieser Medikamente, welche von Shively et al. auf 76% aller Verordnungen quantifiziert wurde [4]. Deutschlandweit beträgt die Gesamtmenge der eingesetzten Antibiotika in der Humanmedizin ca. 700-800 Tonnen pro Jahr [5]. Die Antibiotikaverbrauchsdichte im stationären Bereich lag dabei 2013/2014 zwischen 59 daily defined doses (DDD)/100 Pflegetagen in nicht universitären Akutkrankenhäusern und 84 DDD/100 Pflegetagen in Universitätskliniken [5]. Die genannten Ergebnisse exkludieren allerdings die medizinischen Fachgebiete der Pädiatrie und der Psychiatrie. Die Autoren folgern daraus dass von 2005 bis 2015 insgesamt die Antibiotikaverbrauchsdichte (von 50 DDD/100 Pflegetage- auf 59-83 DDD/100 Pflegetage) angestiegen zu sein scheint [5].

In Deutschland erhält jedes zweite Kind zwischen 3 und 6 Jahren mindestens einmal pro Jahr ein Antibiotikum [6]. Eine im Jahre 2012 durchgeführte internationale Punkt-Prävalenz-Studie zeigte, dass 36,7% der stationär aufgenommenen pädiatrischen Patienten mindestens ein Antibiotikum erhielten [7]. Unter den Verordnungen waren viele Breitspektrumantibiotika wie Ceftriaxon, Cefepim und Meropenem, jedoch fehlte in bis zu 52% die genaue Dokumentation zum Grund der Gabe [7].

Diese unkritische breite Gabe und insbesondere jeder Kontakt von Bakterien mit einer nicht letalen Antibiotikadosis führt zur Resistenzausbildung seitens der Bakterien, die sich dadurch einen Überlebensvorteil verschaffen [8-10]. Die entsprechenden Resistenzgene können meist unter den Bakterien weitergegeben werden, vor allem, wenn die Resistenzdeterminanten auf extrachromosomalen Elementen (Plasmide, Transposon) lokalisiert sind. Dieses führt dazu, dass eine ganze Bakterien-Population rasch Resistenzen ausbildet [11].

Resistenzmechanismen der Bakterien sind sehr vielfältig. Im Falle von *Methicillin-resistenten Staphylococcus aureus* (MRSA) wird zum Beispiel ein Protein gebildet, welches die Bindung des Antibiotikums verhindert [12]. Bakterien können sich auf vielfältige Art und Weise vor der Zerstörung durch Antibiotika schützen. Einerseits haben sie die Möglichkeit durch Veränderung ihrer Zellwandstruktur zu verhindern, dass Antibiotika diese als Ziel erkennen [13]. Andererseits besitzen sie die Fähigkeit, Antibiotika enzymatisch zu inaktivieren. Ein weiterer Schutzmechanismus von Bakterien besteht



darin, Efflux-Pumpen zu bilden, um etwaige Antibiotika wieder aus der Zelle heraus zu befördern [13].

Durch Konjugation, welche die Übertragung von DNA von einem Bakterium auf ein anderes ermöglicht, können Bakterien Resistenzgene austauschen. Die DNA liegt dabei häufig in einer Ringform vor, welche als Plasmid bezeichnet wird und häufig nicht auf eine Spezies begrenzt ist [14].

Zu den antibiotikaresistenten Bakterien, welche im Klinikbereich hohe Relevanz haben, gehören die Gram-positiven *MRSA* [15]. Diese machen etwa 18 bis 20% aller aus klinischen Untersuchungsmaterialien im stationären Versorgungsgebiet nachgewiesenen *S. aureus* aus [15]. Sie sind mit etwa 170 000 Infektionen pro Jahr die häufigsten multiresistenten Erreger nosokomialer Infektionen in Europa [16], in Deutschland liegen sie derzeit auf dem ersten Platz mit ca. 11.000 Infektionen [17]. Weitere Gram-positive Problemerkterger sind *Vancomycin-resistente Enterokokken (VRE)*, welche in Deutschland mit 8.000 Fällen an zweiter Stelle der Erreger von nosokomialen Infektionen stehen [17].

Ein in den letzten Jahren zunehmend beunruhigender Anteil der antibiotikaresistenten Erreger sind Gram-negative Bakterien mit sogenannten Extended-Spectrum-Betalaktamasen (ESBL), die nach einer neuen Nomenklatur des Robert Koch Instituts auch als "multiresistente gramnegative Erreger" MRGN bezeichnet werden. ESBL sind bakterielle Enzyme, die verschiedene Betalaktam-haltige Antibiotika spalten können und so Bakterien, welche diese enthalten, resistent machen [18]. MRGN beschreiben gramnegative Stäbchenbakterien, welche je nach vorangehender Ziffer, gegen 3 oder 4 Antibiotikagruppen Resistenzen besitzen [19].

Als letzte Therapiemöglichkeit bei gram-negativen Bakterien mit multiplen Resistenzen gegenüber allen gängigen Antibiotika wird häufig auf das 50 Jahre alte Antibiotikum Colistin zurückgegriffen [20, 21]. Dieser Wirkstoff konnte sich initial aufgrund von schweren nephro- und neurotoxischen Nebenwirkungen nicht im Behandlungsalltag etablieren [22, 23], da andere Antibiotika mit weniger Nebenwirkungen zu einem besseren Patientenoutcome führten. Aufgrund von verbesserten Herstellungs- und Reinigungsmöglichkeiten der Substanz, welche vor 50 Jahren nicht zur Verfügung standen, kann eine optimale Dosierung besser erzielt und Nebenwirkungen vermindert werden [24]. Des Weiteren haben Studien gezeigt, dass Nephro- und Neurotoxizität meist reversibel ist, wenn die Substanz bei den ersten Anzeichen sofort abgesetzt wird [21, 22].

Seit der Entdeckung des Resistenzmechanismus *mcr-1* in Darmbakterien in Nutztieren und in stationären Patienten in China im Jahr 2015, welches die Bakterien durch Konjugation resistent gegen Colistin macht, ist klar, dass diese Resistenzen ebenfalls Plasmid-vermittelt übertragen und für den Menschen gefährlich werden können und deshalb eine große Bedrohung darstellen [25]. Zwei Monate nach der ersten Entdeckung von Colistinresistenzen in China wurde bei 6 niederländischen Reisenden die *mcr-1*-Resistenz in Stuhlproben nachgewiesen [26]. Jedoch hatten nur zwei der sechs Touristen überhaupt China besucht und keiner hatte antimikrobielle Substanzen zu sich genommen. Auch in Frankreich wurden ebenfalls bei sechs Personen aus Laos und zwei Personen aus Thailand das *mcr-1* Gen in Stuhlproben nachgewiesen [27]. In Deutschland wurde das *mcr-1* Gen in einem Patienten mit einer Wundinfektion mit *E. coli* nachgewiesen [28]. In den USA wurde 2015 bei einem Patienten mit einer komplizierten Harnwegsinfektion das Darmbakterium *E. coli* im Urin nachgewiesen, welches multiple Antibiotikaresistenzen aufwies, inklusive einer Colistinresistenz aufgrund des *mcr-1* Gens [29]. Diese Beispiele zeigen, dass sich die Resistenzsituation aufgrund von unkritischer Anwendung in der Veterinärmedizin und in der Humanmedizin weltweit ständig verschlechtert [25].

Die Forschung und Neuentwicklung von Antibiotika ist im letzten Jahrzehnt stark zurückgegangen, da sie kostenintensiv ist und andererseits nicht den finanziellen Profit verspricht, der durch Life-Style Drugs oder Medikamente gegen chronische Erkrankungen erreicht wird. Neue Substanzen sollten als Reservemedikamente nur selten eingesetzt werden und auch bei Anwendung, beispielsweise bei Intensivpatienten, im Allgemeinen nur für 1-2 Wochen verwendet werden. Es sind deshalb in den nächsten Jahren aller Voraussicht nach keine Durchbrüche in der pharmakologischen Grundlagenforschung zu erwarten [30]. Ein weiteres Problem besteht in der mangelnden Einführung von neuen Antibiotika in den klinischen Alltag, aufgrund von Schwierigkeiten in der Identifizierung von neuen Wirkstoffgruppen und nicht vorhersehbare Nebenwirkungen in neu entwickelten Antibiotika [31].

Es stellt sich nun die Frage, wie man weitere Resistenzentwicklungen verhindern kann und wie mit der aktuellen Resistenzsituation umgegangen werden sollte. Die Antwort liegt in einer systematischen und kontrollierten (rationalen) Gabe von Antibiotika und anderen Antiinfektiva vor allem im klinischen Alltag durch sogenannte Antibiotic Stewardship (ABS) Programme.

## 1.1. Antibiotic Stewardship

Da durch zunehmende Resistenzentwicklung der Erreger die Auswahl der wirksamen Antibiotika immer kleiner wird und neue Wirkstoffe nicht schnell genug entwickelt werden können, sind neue Strategien zum rationalen Einsatzes von Antibiotika notwendig [31, 32]. Eine dieser Strategien in der Humanmedizin ist das Antibiotic Stewardship (ABS). Unter ABS Programmen versteht man die interdisziplinäre Zusammenarbeit von medizinischem Fachpersonal zur Qualitätssicherung in der Antiinfektivabehandlung. Diese Teams sollen eine optimale Behandlung von mit Antibiotika behandelten Patienten erreichen [33].

ABS Teams bestehen normalerweise aus einem Infektiologen, einem Pharmazeuten, einem Mikrobiologen und meist auch einem für die Krankenhaushygiene zuständigen Arzt [33]. Durch ABS Programme soll die Gabe von Antibiotika optimiert und damit mittelfristig eine Zunahme der Resistenzproblematik verhindert werden [33].

Erstmals beschrieben wurde das Konzept des ABS von McGowan und Gerding im Jahr 1996 [34]. Verschiedene Strategien von ABS wurden 2005 von MacDougall vorgestellt. Diese umfassten Fortbildung von Ärzten und Pharmazeuten, Restriktion bestimmter Antibiotika-Klassen oder bestimmter Indikationen, „Review und Feedback“ also regelmäßige Überprüfung und Beratung bei Antibiotika-Verordnungen durch speziell ausgebildetes Personal beziehungsweise einen entsprechenden Konsildienst, die Einführung von Computerprogrammen zur Unterstützung und bei Unklarheiten, sowie den regelmäßigen Wechsel von Antibiotikawirkstoffen [35, 36]. Die „Infectious Diseases Society of America“ und die „Society for Healthcare Epidemiology of America“ veröffentlichten 2007 eine Leitlinie zur Entwicklung eines klinisch anwendbaren ABS Programmes [37] und erweiterte so die von MacDougall et al. vorgestellten Strategien.

Da in Deutschland eine aktualisierte Leitlinie zur Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus mit ABS Programmen bis dato fehlte, wurde eine solche durch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) unter Federführung der Deutschen Gesellschaft für Infektiologie e.V. (DGI) im Jahr 2013 veröffentlicht [33].

Diese Leitlinien sollen in erster Linie die Antibiotika-Behandlung der Patienten optimieren. Dabei wird die Toxizität minimiert, indem zum Beispiel nach initialer Breitspektrumtherapie auf eine gezielte Therapie umgestellt (deeskaliert) wird. Die Dauer der Therapie kann unter Umständen bei rascher klinischer Besserung verkürzt werden. Eine Oralisierung der

Therapie sollte erwogen werden, falls der Patient dazu in der Lage ist und der Wirkstoff eine ausreichende Bioverfügbarkeit besitzt. Die Dosierung und das Dosierungsintervall der Therapie sollten gegebenenfalls durch ein therapeutisches Drug-Monitoring (TDM) überprüft werden, um Über-/Unterdosierungen zu vermeiden und eine Organtoxizität zu minimieren [33].

Auch auf ökonomischer Ebene sind durch die finanzielle Einsparung Vorteile aus diesem Programm zu ziehen. Vorausgehende Studien berichten von Kostenersparnissen zwischen \$370,069 jährlich [38] und \$46,597 (im ersten Jahr) bzw. \$86,497 (in den folgenden Jahren) [39] durch die Etablierung dieser Programme unter anderem durch Methoden wie das sogenannte „Batching“, wo große intravenöse Einmaldosierungen auf mehrere Dosierungen aufgeteilt werden [40].

Die Gesundheitsrisiken durch exzessiven Antibiotikaeinsatz am Patienten sind vielfältig: von kurzfristigen Auswirkungen wie allergische Reaktionen bis zu einer Wundinfektion mit multiresistenten Bakterien oder Nierenschäden als langfristige Folgen [41, 42].

## **1.2. Antibiotic Stewardship in der Pädiatrie**

Kinder werden oft nur als „kleine Erwachsene“ betrachtet [43], was unter anderem zu Problemen bei der Dosierung von Medikamenten führen kann, da die physiologischen Unterschiede (Körperfett, Wassergehalt, Nierenfunktion, Verteilungsvolumen etc.) zwischen einem Neugeborenen und einem Jugendlichen sehr weitreichend sind [43, 44]. Falsche Dosierungen können wie auch bei Erwachsenen zu Nebenwirkungen und Organschäden führen. So wurde von Cohen et al. berichtet, dass Antibiotika-assoziierte Nebenwirkungen für ca. 25% der pädiatrischen Aufnahmen in der Notaufnahme in den USA in 2004 und 2005 verantwortlich waren [45].

Bei Erwachsenen gibt es Standard-Einzel- und -Tagesdosen. Für Kinder wird nach Gewicht oder Körperoberfläche dosiert. Um die antibiotische Behandlung hinsichtlich Dosierung und Dauer in der Pädiatrie besser beurteilen zu können, werden Antibiotikatherapien in Days of Therapy (DoT) gezählt. Die zur Therapie der Kinder benötigten Antibiotikadosen werden meist aus Empfehlungen für Erwachsene abgeleitet, welche im Regelfall eine höhere Dosierung benötigen. Aus diesem Grund müssen die Dosierungen angepasst werden. Da die Aufteilung der intravenösen Ampullen nur unter

Reinraumbedingungen in der Klinikapotheke zulässig ist [46, 47], wird oft ein erheblicher Teil der Medikamente verworfen.

Aus diesem Grund ist die von den Stationen bestellte, bzw. von der Klinikapotheke ausgelieferte Menge an Antiinfektiva normalerweise nicht gleich der Menge der verabreichten Antiinfektiva. Um also einen möglichst genauen Verbrauch der Wirkstoffe zu ermitteln ist es notwendig, Verordnungen patienten- und fallbezogen zu kontrollieren [47].

Zu den Risiken des unkritischen Einsatzes von Antibiotika bei Kindern in den ersten 6 bis 24 Lebensmonaten zählt die Entwicklung von frühkindlichem Übergewicht [48-52]. So führt Bailey et al. an, dass die wiederholte Therapie mit Breitbandantibiotika im Alter von 0-23 Monaten mit frühkindlicher Fettleibigkeit assoziiert ist [50]. Azad et al. schließt in seiner 2014 veröffentlichten Studie, dass männliche Kinder mit antibiotischer Behandlung im ersten Lebensjahr ein höheres Risiko haben, Übergewicht oder Stammfettsucht zu entwickeln [49]. Saari et al. schließt aus Forschungsergebnissen, dass die antibiotische Behandlung vor dem 6 Lebensmonat oder mehrfache Behandlungen mit Antibiotika im Kindesalter mit dem Risiko einhergeht, Übergewicht zu entwickeln [52]. Dem steht das Ergebnis der Studie von Li et al. entgegen, welche darlegte, dass Infektionen im Kindesalter und nicht deren Behandlung mit Antibiotika mit einem erhöhten Risiko von kindlicher Fettleibigkeit einhergeht [53].

Des Weiteren legt die Studie von Marra et al. nahe, dass bei antibiotischer Behandlung von Kindern im ersten Lebensjahr ein geringes Risiko besteht, Asthma zu entwickeln, welches mit jeder weiteren Gabe ansteigt [54].

Aufgrund dieser sehr ernst zu nehmenden und auch langfristig relevanten Nebenwirkungen von zu extensiver und unkritischer Behandlung von Kindern mit Antibiotika ist die Einführung von ABS Programmen in der Pädiatrie enorm wichtig.

ABS Programme fanden bislang in der Pädiatrie nur vergleichsweise wenig Beachtung. Bis zum März 2015 wurden durch Magsarili et al. 10 Studien in der PubMed Datenbank identifiziert welche sich mit Antimicrobial Stewardship Interventionen in der Pädiatrie befassten [43]. Die Metaanalyse von da Silva et al., welche im Zeitraum von Januar 2007 bis März 2017 insgesamt 9 Studien zum Thema Effektivität von ABS Programmen in der Pädiatrie identifizierten, bestätigt im Wesentlichen die Ergebnisse von Magsarili et al. [55].

ABS Programme in der Pädiatrie in Deutschland bestehen aus einer Studie von Hübner et al. aus dem Jahr 2013, sowie aus einer weiteren Studie von Kreitmeyr et al. aus dem Jahr

2017. Die Studie von Hübner et al. beschreibt die Einführung eines ABS-Pilot-Programms in einer Kinderklinik der Maximalversorgung [56]. Die Studie von Kreitmeyr et al. beschreibt im Rahmen einer Interventionsstudie in der gleichen Kinderklinik die Auswirkung der Implementation eines ABS-Programmes auf pädiatrischen Stationen [57].

In Deutschland wurde 2016 von Weiss und Simon mittels Telefoninterviews eine Umfrage unter 18 Expertinnen und Experten für „pediatric infectious disease (PID)“ aus 11 Zentren der pädiatrischen Maximalversorgung, durchgeführt [58]. Diese Umfrage ergab, dass 5 der Befragten finanzielle und personelle Ressourcen zur Einführung eines ABS Programms zur Verfügung haben, bzw. in 4 von 11 Kliniken ein ABS-Team besteht.

Die vorliegende Dissertation befasst sich deshalb mit der Überprüfung der Auswirkungen des in 2013 durch Prof. Dr. Hübner et al. eingeführten ABS-Programms im Dr. von Haunerschen Kinderspital in München in weiteren Bereichen der Pädiatrie: der Onkologie und Kinderchirurgie. Beide Bereiche sind bisher in Europa hinsichtlich pädiatrischer ABS Programme noch nicht untersucht worden. Zu den erhobenen Daten gehörten Menge und Wirkstoff der verordneten Antibiotika, welche in DoT auf den Stationen erfasst wurden. Das Sammeln dieser Daten direkt auf den Stationen ist in der Pädiatrie notwendig, da die Dosierungen in der Pädiatrie aufgrund der oben beschriebenen Problematik nicht in DDD erfasst werden kann. Die Erfassung wurden auf chirurgischen Stationen sowie einer onkologischen Station und einer Station für Stammzelltransplantation durchgeführt, um zu überprüfen, ob die durch das ABS-Team implementierten Maßnahmen übernommen und befolgt wurden. Um die aktuelle Resistenzsituation des Erregerspektrums zu erfassen, wurden die mikrobiologischen Ergebnisse der Resistenztestung von Erregern dieser Bereiche analysiert.

## 2 Zielsetzung

Ziel dieser Dissertation war es, den aktuellen Stand des Antibiotikaverbrauchs im Zuge des Antibiotic Stewardship Programms der pädiatrisch-onkologischen und kinderchirurgischen Stationen zu erfassen und zu analysieren. Es sollte mit dieser Studie weiterhin evaluiert werden, inwiefern vorausgegangene Maßnahmen des ABS-Teams, wie die Einführung von klinikinternen Leitlinien, eine wöchentliche infektiologische Visite, die Restriktion von bestimmten Antibiotika und ein pädiatrisch-infektiologischer Konsildienst das Verordnungsverhalten beeinflusst. Zusätzlich sollten die Ergebnisse von mikrobiologischen Untersuchungen, welche im Zuge der Behandlung durchgeführt wurden, nach ihrem Erregerspektrum analysiert und die Resistenzsituation beurteilt werden.

Im Detail wurde untersucht:

- Qualitative und quantitative Analyse des Antibiotikaverbrauchs auf zwei chirurgischen, einer onkologischen Station und einer Station für Stammzelltransplantation
- Überprüfung der Leitlinienadhärenz zur hausinternen Leitlinie "Therapie von Fieber in Neutropenie"
- Abweichungen von Dosierungsempfehlung und ihre Begründungen
- Darstellung der mikrobiologischen Ergebnisse nach Erregern und Resistenz
- Evaluation, inwiefern die Ziele des ABS Programms erreicht wurden
- Identifizierung neuer ABS Interventionsziele

## **3 Material und Methoden**

### **3.1.Studiendesign**

Diese Studie ist eine prospektive Untersuchung von infektiologischen Patienten des Dr. von Haunerschen Kinderspitals. Diese Klinik ist ein pädiatrisches Klinikum der Maximalversorgung, welches ca. 200 pädiatrische Betten mit allen dazugehörigen Fachrichtungen und ungefähr 6500 stationären Aufnahmen pro Jahr umfasst. Es wurden Patienten ausgewählt, welche aufgrund von verschiedenen Ursachen stationär aufgenommen werden mussten und mindestens eine systemische Antibiotikatherapie erhielten. Die Studie erfolgte über die direkte und prospektive Auswertung der Patientenkurven. Diese wurden auf zwei chirurgischen Stationen, einer onkologischen Station und einer Station für Stammzelltransplantation durchgeführt. Die Daten für diese Studie wurden über einen Zeitraum von 6 Monaten gesammelt: vom 12. Oktober 2015 bis zum 14. April 2016.



### 3.1.1 Patientenkollektiv

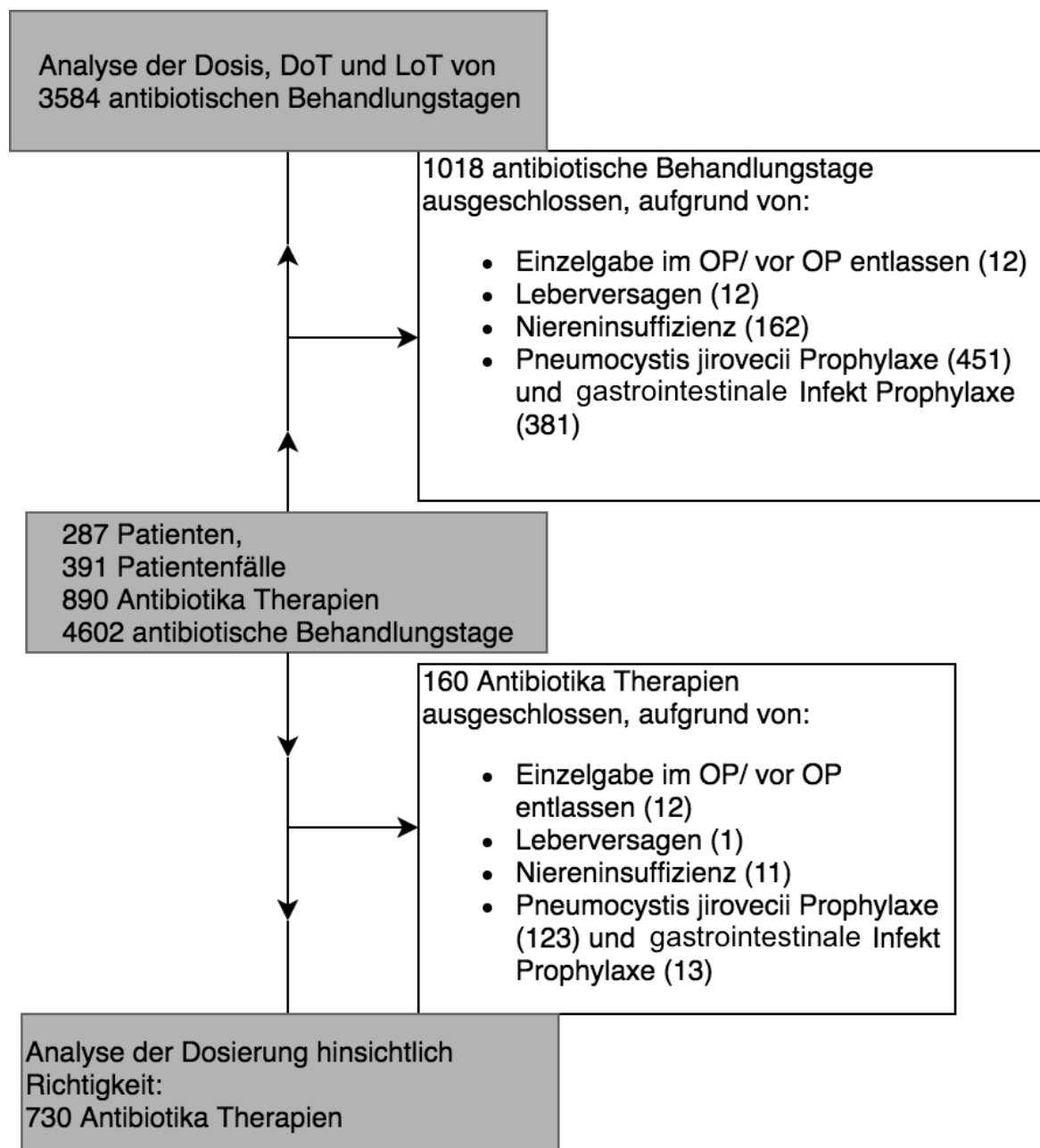


Abb. 3.1.1.: Patientengruppe

Diese Studie beschränkt sich auf Patienten der onkologischen Station (Intern 3), der Station für Stammzelltransplantation (LaF), die chirurgische Station 2 und die chirurgische Station 3. Die onkologische Station umfasst 17 Betten, die Station für Stammzelltransplantation besitzt 4 Betten und auf den chirurgischen Stationen stehen jeweils 17 Betten für Patienten zur Verfügung.

Einschlusskriterien:

- Alle Patienten mit einer antibiotischen Behandlung aufgrund einer vermuteten oder nachgewiesenen infektiologischen Erkrankung im Zeitraum der Erfassung.
- Die Patienten waren zur Zeit der Behandlung stationär auf einer der vier Stationen untergebracht.

Ausschlusskriterien:

- Patienten mit einer Nierensuffizienz, kodiert nach ICD-10: N17 – N19
- Patienten mit einer Leberinsuffizienz, kodiert nach ICD-10: K72

### **3.1.2 Methodik**

Zum strukturierten Sammeln der Daten wurde das Programm Microsoft® Excel® 2011 für Mac genutzt. Die Daten wurden prospektiv täglich auf den Stationen akquiriert. Die Datenerhebung stützte sich auf die Aufzeichnungen im Rahmen des klinischen Routineablaufes, Analyse der Patientenkurven und der Patientenakten. Diese wurden einzeln und systematisch analysiert. Die Tabelle, welche in dem Excel-Arbeitsblatt erstellt wurde, teilte sich wie folgt auf: Jede Therapie mit Antiinfektiva wurde nummeriert und bekam eine Zeile zugeordnet. Im Verlauf dieser Zeile wurden durch eine festgestellte Kopfzeile und deren Beschriftung verschiedenen Informationen abgefragt. Die klinischen Informationen umfassten:

- Datum der Eintragung
- Randomisierte Patientennummer
- Stationsname
- Aufenthaltsbeginn
- Aufenthaltsende
- Aufenthaltsdauer
- Körpergewicht und Körpergröße
- Infektiologische Diagnose und eventuelle sonstige Diagnose(n)
- Anzahl Antibiotika

- Name des Antibiotikums
- Therapieänderung und falls vorhanden deren Grund
- Therapiedauer, Applikationsart
- Antibiotikadosis pro Gabe
- Anzahl der Gaben pro Tag
- Tagesgesamtdosis des Antibiotikums
- Dosis in mg(g)/kg Körpergewicht pro Tag
- Empfehlung Dos. /KG (mg/kg\*d)
- Fieber (bei onkologischen Patienten:  $>38,5^{\circ}\text{C}$ , oder  $2 \times > 38^{\circ}\text{C}$ )
- weitere Arzneimittel
- Datum der mikrobiologischen Ergebnisse
- mikrobiologisches Material
- mikrobiologische Ergebnisse (falls vorhanden)
- Eventuelle zusätzliche Befunde (z.B. Serologien)
- Datum der Laborwerte
- Beginn der evtl. erhöhten CRP-Werte
- Ende der evtl. erhöhten CRP-Werte
- Leukozytenzahl mit evtl. Beginn und Ende der Abweichungen

Die Patientendaten wurden durch Einsicht in die elektronischen Akten vervollständigt, da mikrobiologische Ergebnisse und Laborwerte meist nicht in die Patientenkurven eingetragen wurden. Auch Änderungen der Dosis und Applikationsart wurden protokolliert und ggf. als separater Therapiezyklus in den Datensatz aufgenommen. Diese Änderungen wurden gekennzeichnet, um für verschiedene Zwecke der Datenverarbeitung später ersichtlich zu sein.

Zusätzlich zu dem Arbeitsblatt mit den Therapiedaten wurden noch weitere Arbeitsblätter in der Excel Datei erstellt, um die Auswertung der Daten zu vereinfachen. So wurde eine Tabelle mit den klinikinternen Dosierungsempfehlungen eingerichtet, sowie Datenblätter, welche mithilfe von Pivot-Tabellen die gesammelten Daten grafisch darstellen können und es möglich machen, diese nach bestimmten Parametern zu ordnen.

Eine infektiologische Visite wurde einmal pro Woche auf den Stationen durchgeführt, um eventuelle infektiologische Fragestellungen zu beantworten. (Prospektives Audit mit Feedback – nach Verordnung) [56].

### **3.1.3 Quantitative Einheit des Antibiotikaverbrauchs**

Der Antibiotikaverbrauch auf den Stationen wurde in der Einheit „Days of Therapy“ (DoT) erfasst. Die DoT beschreibt die Dauer der Gabe eines Antibiotikums, welches für mindestens einen Kalendertag verordnet wurde. Die Gesamtzahl der DoT wurde durch die absolute Anzahl der Patiententage dividiert und mit 1000 multipliziert um die DoT/1000 Patiententage (PT) zu erhalten [59-61].

### **3.1.4 Resistenzanalyse**

Die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchungen wurden verwendet, um die Resistenzlage für die einzelnen Abteilungen und Erregergruppen zu bestimmen. Zu diesem Zweck wurden die Patientenakten nach Antibiotigrammdaten durchsucht und die Datenbank der Mikrobiologie im Haunerschen Kinderspital für den Zeitraum vom 12.10.2015 bis zum 11.10.2016 ausgewertet. Die Ergebnisse wurden wie folgt eingeteilt:

- a) keine mikrobiologische Untersuchung durchgeführt,
- b) Kultur steril (kein Nachweis eines Erregers erbracht), oder
- c) es wurde ein Erreger nachgewiesen. In diesem Fall wurde der Erreger und seine Resistenzen gegenüber Antiinfektiva dokumentiert.

## 3.2. Statistische Methoden

Die Auswertung der Daten wurde primär mittels Excel durchgeführt. Hierfür besitzt das Programm eine Vielzahl von Formeln und Funktionen. Zum Zweck der vereinfachten Auswertung wurden im Nachhinein verschiedene Spalten zu der Auswertungstabelle des Excel Arbeitsblattes hinzugefügt. Diese setzen sich zusammen aus:

- Eskalations-Stufe der Fieber in Neutropenie-Leitlinie (0-4, siehe 4.4.1.1.)
- Leitlinie eingehalten (Ja; Nein; evtl. Zusatzinformationen wie Dosisänderung)
- Dosis ist bei nicht Einhaltung der klinikinternen Leitlinie Bestandteil mindestens einer anderen Leitlinie (Ja; Nein)

Die Klinikaufenthalte wurden mit der Funktion „DateDif“ berechnet. Die später bei der Auswertung hinzugefügte Spalte zur Einteilung der Therapie in eine Stufe der Fieber in Neutropenie-Leitlinie wurde mithilfe einer verschachtelten Wenn-Funktion berechnet. Diese Wenn-Funktion enthielt eine SVerweis-Funktion, welche das Patienten-Arbeitsblatt mit einem Dosierungs-Arbeitsblatt verknüpfte. Die Dauer der Antiinfektivtherapie wurde mit der Tage360 Funktion berechnet. In der Spalte Dosis/Körpergewicht wurde die Antiinfektivdosis mit dem Patientengewicht innerhalb des Patientenblattes in Relation gesetzt. In der darauffolgenden Spalte wurde per SVerweis-Funktion die Dosierungsempfehlung, in mg/kg/Tag, aus dem Dosierungsarbeitsblatt eingefügt. Im nächsten Schritt wurden nun diese Werte miteinander verglichen und ein Clusterwert erstellt.

Die weitere Datenanalyse wurde mittels Pivot-Tabellen durchgeführt. Hierfür wurde die Spaltenbeschriftung mit den Stationen versehen, während die Zeilen mit den Wirkstoffen versehen wurden. Die Werteinträge waren hier die Summe der DoT (Abb. 3.2.1). Auch für die Erstellung von Diagrammen und Grafiken wurden Pivot-Tabellen als Grundlage genutzt, dazu wurden lediglich die Parameter in den Spalten- und Zeilenbeschriftungen geändert. So wurden für die Grafiken der Therapieindikationen die Zeilenbeschriftung in Infektiologische Diagnosen geändert und die Spaltenbeschriftung wurde leer gelassen. Für die Leitliniendiagramme wurde die Zeilenbeschriftung mit den Clusterergebnissen gefüllt, während die Spaltenbeschriftung die Stationen darstellte. Für die Darstellung der am häufigsten

verwendeten Wirkstoffe wurden in der Spaltenbeschriftung die Stationen und in der Zeilenbeschriftung die Wirkstoffe dargestellt.

Durch den Berichtsfiler war es möglich, sich isoliert Daten von beispielsweise einer Station, einem bestimmten Zeitraum oder einzelnen Wirkstoffen anzuschauen. So konnten sehr unkompliziert vergleichende Grafiken für die verschiedenen Stationen erstellt werden.

Für die Auswertung der Resistenzen wurden die Daten wieder mithilfe der Pivot Tabelle ausgewertet. Die Erreger wurden dafür in Gram-negative und Gram-positive bakterielle Erreger, Pilze, virale Erreger und Andere aufgeteilt.

Summe - Dauer [Tage]	Spaltenbeschriftungen			
	Intern 3	LAF	Chir	Gesamtergebnis
Zeilenbeschriftungen				
Amikacin	13	6		19
Amoxicillin			15	15
Amoxicillin/Clavulansäure			6	6
Ampicillin			17	17
Ampicillin/Sulbactam			163	163
Azithromycin	14	31	7	52
Cefotaxim			237	237
Cefpodoxim			3	3
Ceftazidim	38		2	40
Ceftriaxon	5		20	25
Cefuroxim	17	5	335	357
Cefuroxim-Axetil			46	46
Ciprofloxacin	23	13	51	87
Clarithromycin	30	13		43
Clindamycin	12		51	63
Daptomycin		12		12
Flucloxacillin	4		25	29
Gentamycin		5		5
Levofloxacin			2	2
Linezolid	10	5		15
Meropenem	217	126	142	485
Metronidazol	3	394	247	644
Moxifloxacin	2	22	9	33
Nitrofurantoin			1	1
Penicillin G	7			7
Penicillin V		3	2	5
Pip/Taz	538	208	271	1017
Rifampicin			1	1
Tobramycin	10	6		16
Vancomycin	294	154	69	517
Gesamtergebnis	1237	1003	1722	3962

Abb. 3.2.1.: Beispiel einer Pivot-Tabelle

### 3.3. Ethik und Datenschutz

Um jegliche Form des Datenschutzes zu gewährleisten, wurden die Patientendaten innerhalb der statistischen Datenauswertung pseudonymisiert. Bei Aufnahme der Patienten wurden die Daten in einen separaten Bogen eingetragen, während die medizinischen Informationen mit einer durchlaufenden Nummer versehen wurden. Die Liste mit den Patientennamen verblieb stets sicher innerhalb des Dr. von Haunerschen Kinderkrankenhauses. Diese Konkordanzliste ermöglichte es, bei eventuellen Rückfragen auf den einzelnen Patienten zurückzugreifen. Nach Beendigung der Datenauswertung wurde die Konkordanzliste vernichtet.

Die Patienten erfuhren keine zusätzliche Belastung durch diese Studie. Es waren weder spezielle Untersuchungen noch zusätzliche Befragung der Patienten oder deren Angehörigen nötig. Alle Daten, welche im Laufe der Studie aufgenommen wurden, waren im Intranet des Dr. von Haunerschen Kinderkrankenhauses verfügbar. Des Weiteren wurde durch das Sammeln der Daten auf die antibiotische Behandlung der Patienten kein Einfluss genommen, und somit bestand auch kein Risiko für den Patienten, da die Therapieentscheidungen vollständig bei den Ärzten lagen. Von Seiten der Ethikkommission der Ludwig-Maximilians-Universität München liegt die Bestätigung der ethisch-rechtlichen Unbedenklichkeit und dem Zeichen **404-14** vor, welche für eine epidemiologische Studie am Menschen erforderlich ist.

## 4 Ergebnisse

Das Patientenkollektiv besteht aus 265 Patienten, behandelt in 366 Fällen auf zwei chirurgischen Stationen, einer onkologischen Station und einer Station für Stammzelltransplantation.

Patientenkollektiv	Chirurgie	Onkologie	LaF
<b>Patientenalter Mittelwert</b>	6,1 Jahre (Median 3,8 Jahre, Range 4 Tage bis 20 Jahre)	7,0 Jahre (Median 4,98 Jahre, Range 0,45 bis 18,67 Jahre)	6,9 Jahren (Median 4,2 Jahre, Range 0,2 bis 20,2 Jahre)
<b>Verweildauer Mittelwert</b>	7,9 Tagen (Median 6 Tage, Range 1 bis 62 Tage)	9,7 Tage (Median 6 Tage, Range 1 bis 69 Tage)	31,6 Tagen (Median 36 Tage, Range 2 bis 77 Tage)
<b>Patientengewicht Mittelwert</b>	24,0 Kilogramm (Median 15 Kilogramm, Range 3,0 bis 99,7 Kilogramm)	27,5 Kilogramm (Median 17,6 Kilogramm, Range 6,5 bis 88,0 Kilogramm)	22,8 Kilogramm (Median 15,3 Kilogramm, Range 4,3 bis 52,1 Kilogramm)

Tab. 4.1.: gesamtes Patientenkollektiv

### 4.1 Pädiatrische Chirurgie

#### 4.1.1 Patientenkollektiv

In der kinderchirurgischen Abteilung betrug das durchschnittliche Patientenalter 6,1 Jahre (Median 3,8 Jahre, Range 4 Tage bis 20 Jahre) (Tab.4.1.).

Die durchschnittliche Verweildauer in der kinderchirurgischen Abteilung lag bei 7,9 Tagen (Median 6 Tage, Range 1 bis 62 Tage) (Tab.4.1.).

Das durchschnittliche Patientengewicht betrug in der kinderchirurgischen Abteilung 24 Kilogramm (Median 15 Kilogramm, Range 3,0 bis 99,7 Kilogramm) (Tab.4.1.).

#### 4.1.2 Antibiotikatherapie

Die behandelten Infektionen wurden in 12 Gruppen unterteilt. Auf den chirurgischen Stationen war die perioperative Antibiotikaphylaxe (PAP) mit 57%, respektive 210 Therapien, die häufigste Indikation für eine antibiotische Therapie (vgl. Abb. 4.1.4.).

#### 4.1.3 Therapiedauer

Im Zeitraum der Datenerfassung belief sich die Patientenbehandlung auf den **chirurgischen Stationen** auf 2953 Patiententage und 1720 Days of Therapy (DoT), daraus lassen sich 582,5 DoT/1000 PT errechnen. Diese DoT setzten sich zusammen aus 37,4% (643 DoT) Cephalosporinen, 28,9% (497 DoT) Penicillinen, 14,4% (247 DoT) Metronidazol, 8,3% (142 DoT) Meropenem, 4% (69 DoT) Vancomycin, 3,6% (62 DoT)



Fluoroquinolone, 3% (51 DoT) Clindamycin, 0,4% (7 DoT) Makroliden und jeweils 0,1% (1 DoT) Rifampicin und Nitrofurantoin (Tab. 4.3.5.5.).

#### **4.1.4 Therapieindikationen**

Auf den chirurgischen Stationen lag mit 60% (210 Fälle) die PAP an erster Stelle, gefolgt von Weichteil-/Wundinfektionen mit 15% (53 Fälle), andere Infektionen mit 15% (53 Fälle), urogenitalen Infektionen mit 7% (31 Fälle), Fieber ohne Fokus und Abszess mit jeweils 3% (je 12 Fälle), sowie Fieber in Neutropenie (FiN) mit 3% (11 Fälle) (Abb. 4.1.4.).

#### **4.1.5 Verordnungshäufigkeiten**

Der Antibiotikaverbrauch in der pädiatrischen Chirurgie bestand zu 58% aus der Indikation der PAP, welches 342 DoT/1000 PT ergibt (vgl. Tab. 4.3.5.5.). Die Aufschlüsselung der hier verordneten Substanzen nach Anzahl setzte sich wie folgt zusammen: Cephalosporine der 3. Generation umfassten 77,2 DoT/1000 PT, gefolgt von Cephalosporinen der 2. Generation mit 74,5 DoT/1000 PT. Metronidazol lag mit 73,1 DoT/1000 PT an dritter Stelle, während Piperazillin/Tazobactam mit 46,1 DoT/1000 PT und Aminopenicilline + Betalaktamaseinhibitoren (BLI) mit 35,2 DoT/1000 PT folgten. Meropenem befand sich mit 20,7 DoT/1000 PT an nächst größerer Stelle. Clindamycin umfasste 6,4 DoT/1000 PT, gefolgt von Aminopenicillinen mit 5,8 DoT/1000 PT, Fluoroquinolonen mit 1,7 DoT/1000 PT und Vancomycin mit 0,7 DoT/1000 PT (vgl. Abb. 4.1.5.2.).

An zweiter Stelle der Indikationen für eine Antibiotikatherapie in der pädiatrischen Chirurgie lag die Weichteil-/Wundinfektion mit 16% und insgesamt 90,8 DoT/1000 PT. Hier wurden mit 26,8 DoT/1000 PT in erster Linie Cephalosporine der 2. Generation verordnet, gefolgt von Aminopenicilline + BLI mit 11,5 DoT/1000 PT. Fluoroquinolone lagen mit 11,2 DoT/1000 PT vor Clindamycin und Meropenem mit jeweils 10,5 DoT/1000 PT. Vancomycin machte einen Anteil von 9,1 DoT/1000 PT aus, Piperazillin/Tazobactam mit 6,1 DoT/1000 PT, gefolgt von Makroliden und Cephalosporinen der 3. Generation mit jeweils 1,4 DoT/1000 PT. Aminopenicilline und Flucloxacillin wurden mit jeweils 1 DoT/1000 PT und Rifampicin wurde mit 0,3 DoT/1000 PT verabreicht (vgl. Abb. 4.1.5.3.)

Der Antibiotikaverbrauch auf den chirurgischen Stationen bestand zum größten Teil aus der Verordnung von Cephalosporinen der 2. und 3. Generation. Im Detail machten die Verordnungen der Cephalosporine mit der Indikation PAP 25,7% der gesamten DoT der pädiatrischen Chirurgie aus (vgl. Tab. 4.1.5.1.). Die Indikation Weichteil-/Wundinfektionen machten hier an zweiter Stelle lediglich 4,8% der gesamten DoT aus (vgl. Tab. 4.1.5.1.).

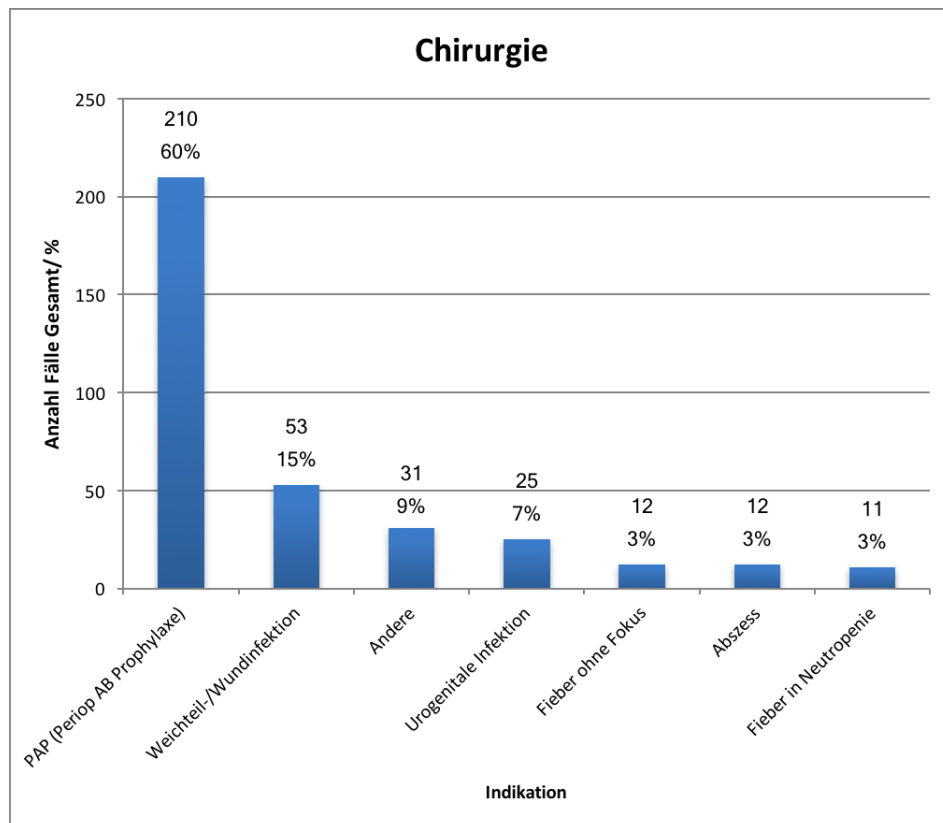


Abb. 4.1.4.: Indikationen Chirurgie

Tab. 4.1.5.1.: Untererteilung der Cephalosporine auf der Chirurgie in % aller Chirurgischen DoT

Indikation/Wirkstoff	Cefuroxim	Cefuroxim-Axetil	Cefotaxim	Ceftriaxon	Ceftazidim
PAP	10,9%	1,6%	13,1%	-	0,1%
Weichteil-Wundinfektionen	4%	0,6%	-	0,2 %	-

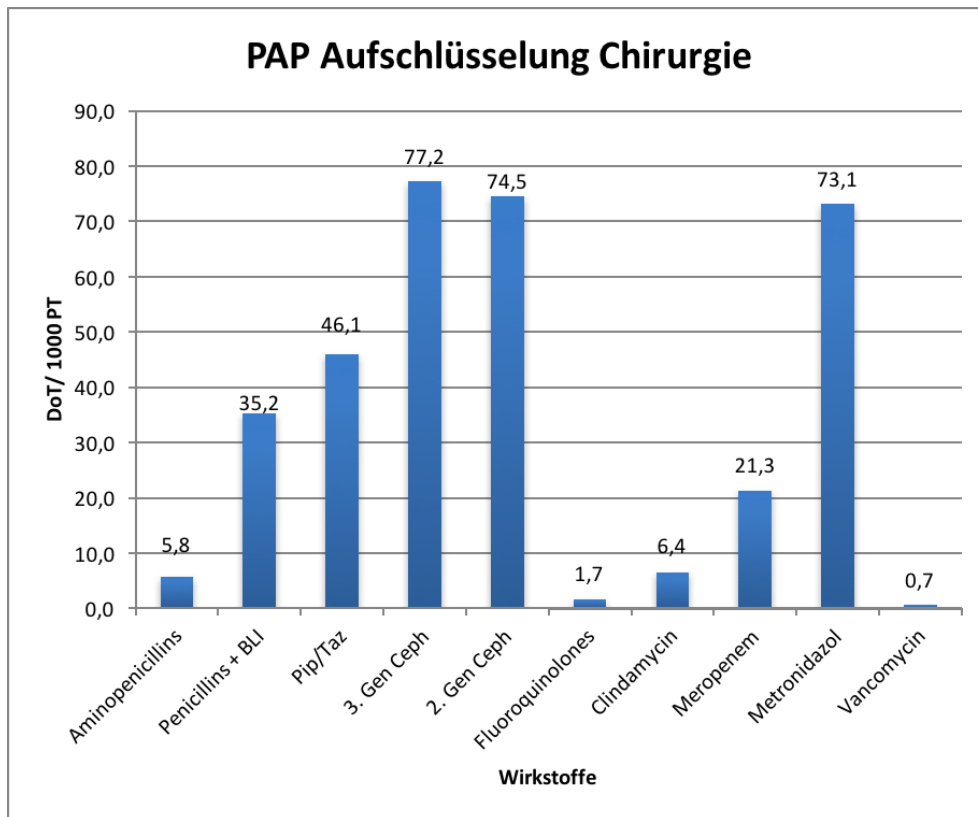


Abb. 4.1.5.2.: Aufschlüsselung der Indikation PAP in der pädiatrischen Chirurgie

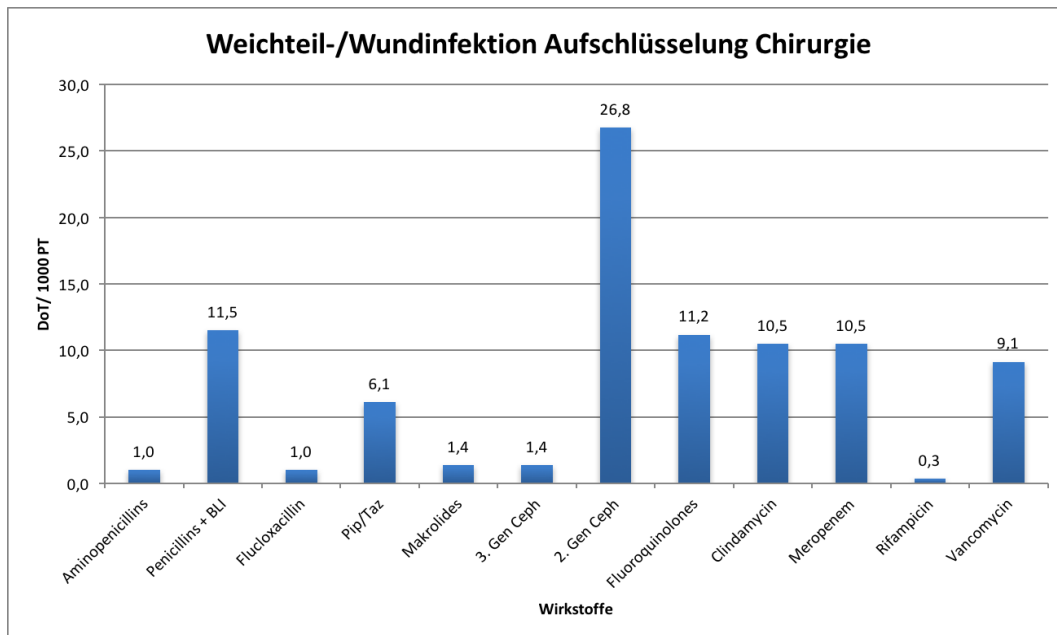


Abb. 4.1.5.3.: Aufschlüsselung der Indikation Weichteil-/Wundinfektion in der pädiatrischen Chirurgie

## 4.2 Pädiatrische Onkologie

### 4.2.1 Patientenkollektiv

Untergliedert nach Stationen befanden sich in der Onkologie 63 Patienten. Das durchschnittliche Patientenalter betrug hier 7,04 Jahre (Median 4,98 Jahre, Range 0,45 bis 18,67 Jahre), 38,1% waren weiblich und 61,9% männlich (vgl. Abb. 4.1.).

Die durchschnittliche Verweildauer der Patienten betrug auf der onkologischen Station 9,68 Tage (Median 6 Tage, Range 1 bis 69 Tage) (vgl. Abb. 4.1.).

Das durchschnittliche Patientengewicht auf der onkologischen Station lag bei 27,5 Kilogramm (Median 17,6 Kilogramm, Range 6,5 bis 88 Kilogramm) (vgl. Abb. 4.1.).

### 4.2.2 Antibiotikatherapie

Auf der onkologischen Station (Intern 3) lag die Indikation Fieber in Neutropenie (FiN) an der ersten Stelle, mit 83%, bzw. 229 Therapien (vgl. Abb. 4.2.2).

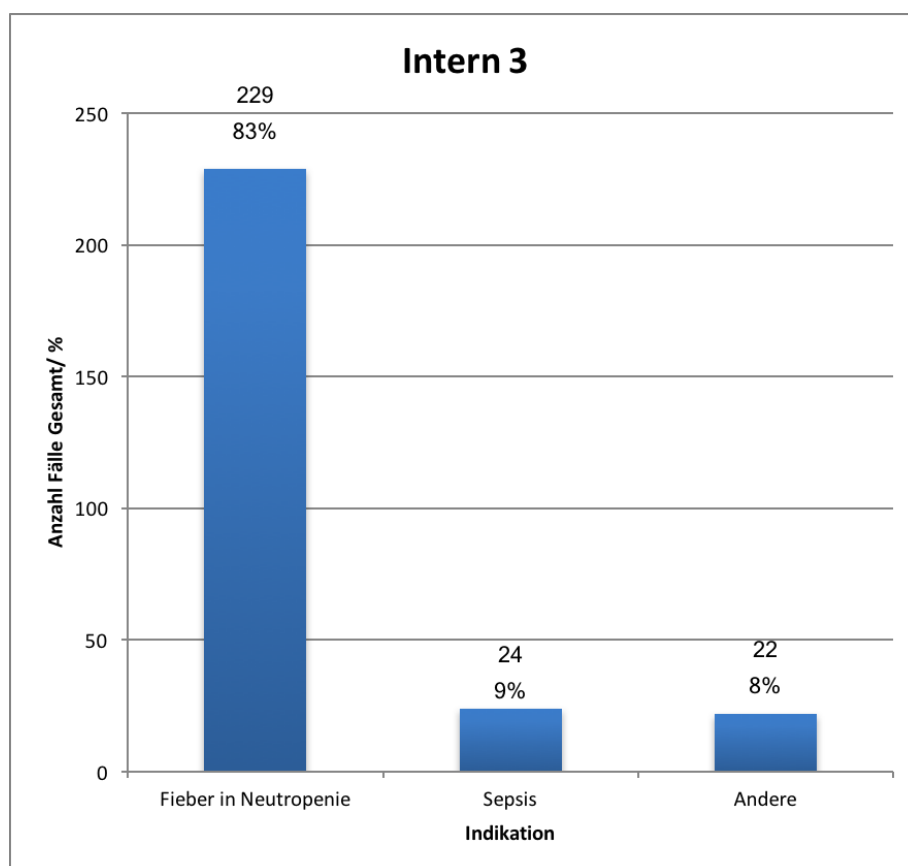


Abb. 4.2.2.: Indikationen onkologische Station

#### 4.2.3 Therapiedauer

Auf der **onkologischen Station** wurden Antibiotika mit 1237 DoT bei 1926 Patiententagen, oder 642,3 DoT/1000 PT verordnet. Den größten Anteil der DoT machten hier die Penicilline mit 44,4% (549 DoT) aus, gefolgt von Vancomycin mit 23,8% (294 DoT) und Meropenem mit 17,4% (217 DoT). Des Weiteren wurden in 4,9% (60 DoT) Cephalosporine verordnet, 3,6% (44 DoT) machten Makrolide aus, bei 2% (25 DoT) wurden Fluoroquinolone eingesetzt, Aminoglykoside machten 1,9 % (23 DoT) aus, Clindamycin 1% (12 DoT), Linezolid 0,8% (10 DoT) und zu 0,2% (3 DoT) wurde Metronidazol verordnet (Tab. 4.3.5.5.).

#### 4.2.4 Therapieindikationen

Auf der onkologischen Station (Intern 3) lag mit 83% (229 Fälle) FiN an erster Stelle der Indikationen für eine antibiotische Behandlung, an zweiter Stelle die Behandlung einer Sepsis mit 9% (24 Fälle, davon konnte in jedem Fall ein Erreger nachgewiesen werden) und an dritter Stelle Andere (z.B. Weichteil-/Wundinfektion, Atemwegsinfektion oder GI-Infektion) mit 6,4% (22 Fälle) (Abb. 4.2.2.).

#### 4.2.5 Verordnungshäufigkeiten

Der Antibiotikaverbrauch auf der onkologischen Station (Intern 3) bestand zu 81% aus Verordnungen mit der FiN, diese ergaben summiert 518,2 DoT/1000 PT (vgl. Abb. 4.2.5.2.). Die Aufschlüsselung der mit dieser Indikation auf der pädiatrisch-onkologischen Station verordneten Substanzen ergab, dass Piperazillin/Tazobactam mit 249,2 DoT/1000 PT am häufigsten verwendet wurde, gefolgt von Vancomycin mit 137,1 DoT/1000 PT und Meropenem mit 95,5 DoT/1000 PT. Cephalosporine der 3. Generation lagen mit 9,9 DoT/1000 PT weit hinter den oben genannten Substanzen, gefolgt von Aminoglykosiden mit 6,7 DoT/1000 PT, Makroliden mit 6,2 DoT/1000 PT und Fluoroquinolonen mit 5,7 DoT/1000 PT. Das Schlusslicht bildeten die Cephalosporine der 2. Generation mit 4,7 DoT/1000 PT und Linezolid mit 3,1 DoT/1000 PT (vgl. Abb. 4.2.5.2.). Nach Substanzen aufgeteilt machte Piperazillin/Tazobactam mit der Indikation FiN auf der Station Intern 3 mit 38,8% den größten Anteil der Antibiotikaverordnungen aus, gefolgt von Vancomycin mit 21,3% und Meropenem mit 14,9% (vgl. Tab. 4.2.5.1.).

Tab. 4.2.5.1.: Unterteilung der Substanzen mit der Indikation FiN in % aller DoT auf der Intern 3

Indikation/Substanz	Piperazillin/Tazobactam	Vancomycin	Meropenem
---------------------	-------------------------	------------	-----------

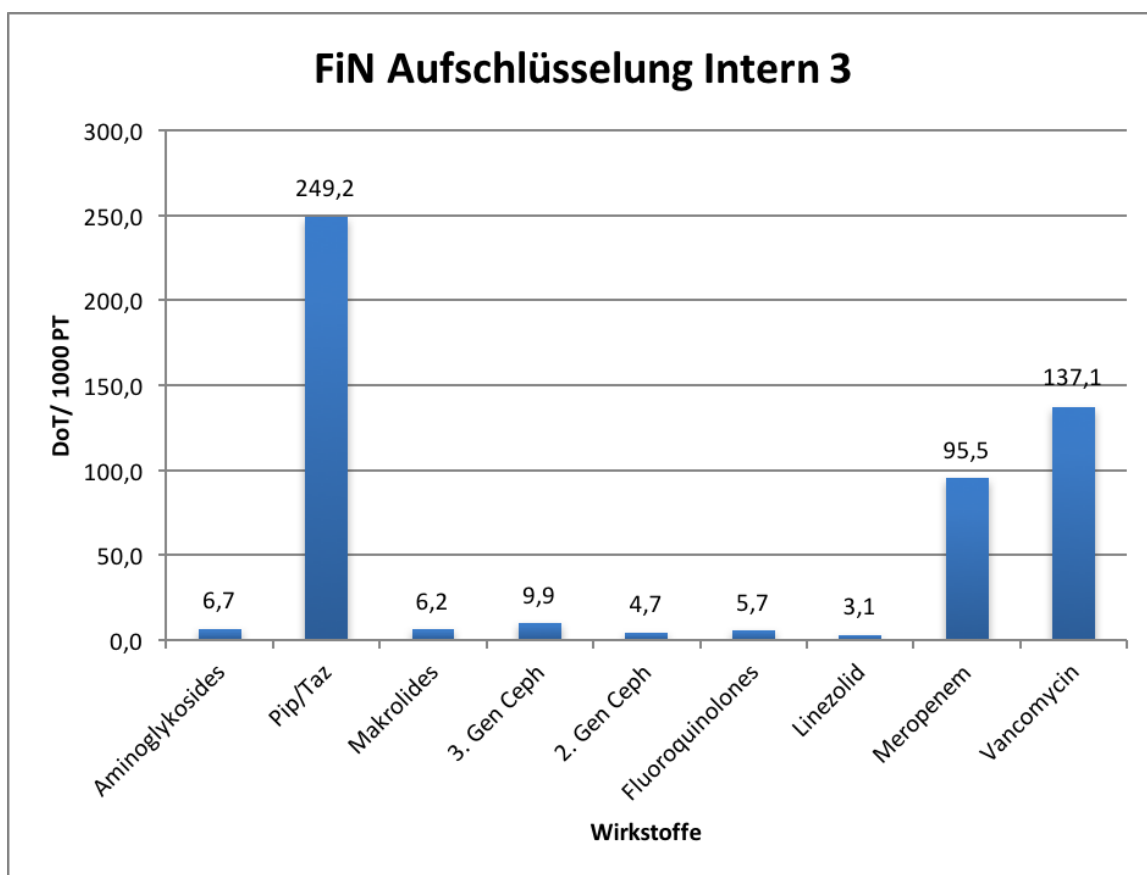


Abb. 4.2.5.2.: Aufschlüsselung der Indikation FiN auf der onkologischen Station

<b>FiN</b>	38,8%	21,3 %	14,9 %
------------	-------	--------	--------

## **4.3 Pädiatrische Stammzelltransplantationseinheit**

### **4.3.1 Patientenkollektiv**

Auf der Station für Stammzelltransplantation (LaF) lag das durchschnittliche Patientenalter bei 6,9 Jahren (Median 4,2 Jahre, Range 0,2 bis 20,2 Jahre) (vgl. Abb. 4.1.).

Die durchschnittliche Verweildauer der Patienten lag auf der LaF bei 31,6 Tagen (Median 36 Tage, Range 2 bis 77 Tage) (vgl. Abb. 4.1.).

Das durchschnittliche Patientengewicht auf der LaF lag bei 22,8 Kilogramm (Median 15,3 Kilogramm, Range 4,3 bis 52,1 Kilogramm) (vgl. Abb. 4.1.).

### **4.3.2 Antibiotikatherapie**

Auf der LaF lag die Indikation Fieber in Neutropenie (FiN) mit 65,1%, bzw. 97 Therapien an erster Stelle (vgl. Abb. 4.3.4.).

### **4.3.3 Therapiedauer**

Die LaF kam bei 621 Patiententagen auf 588 DoT, bzw. 946,9 DoT/1000 PT. An erster Stelle lagen mit 35,4% (208 DoT) die Therapien mit Penicillinen, an zweiter Stelle folgte Vancomycin mit 26,2% (154 DoT). Meropenem lag bei 21,4% (126 DoT), gefolgt von Fluoroquinolonen mit 6% (35 DoT), Makrolidantibiotika mit 3,2% (19 DoT) und Aminoglykoside machten 2,9% (17 DoT) aus. Die kleinsten Anteile haben Daptomycin mit 2% (12 DoT), Metronidazol mit 1,2% (7 DoT) und sowohl Cephalosporine als auch Linezolid mit jeweils 0,9% (5 DoT) (Tab. 4.3.5.5.).

### **4.3.4 Therapieindikationen**

Auf der LaF lag die Indikation FiN mit 79% (97 Fälle) an erster Stelle, Sepsis mit 14% (17 Fälle, in allen konnte ein Erreger nachgewiesen werden) an zweiter Stelle, gefolgt von Anderen mit 7% (5 Atemwegsinfektionen, 3 GI-Infektionen und 1 Fieber ohne Fokus) (Abb. 4.3.4.).

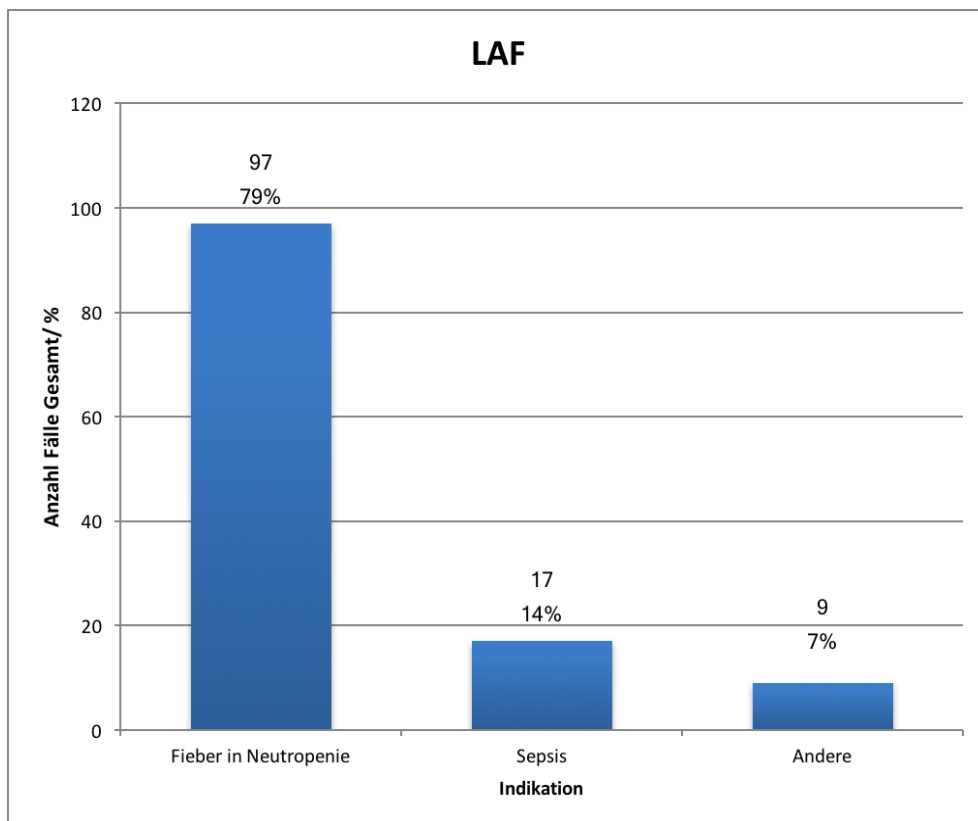


Abb. 4.3.4.: Indikationen Stammzelltransplantationseinheit

#### 4.3.5 Verordnungshäufigkeiten

Der Antibiotikaverbrauch auf der LaF wurde angeführt von Verordnungen mit der Indikation FiN mit 73%, respektive 687,6 DoT/1000 PT. An zweiter Stelle lagen mit der Indikation Sepsis 19% der Verordnungen, welche 180,4 DoT/1000 PT ausmachten.

Die Aufschlüsselung der Substanzen mit der Indikation FiN auf der LaF verhielten sich wie folgt: Am häufigsten wurde die Substanz Piperazillin/Tazobactam verwendet mit 330,1 DoT/1000 PT, gefolgt von Vancomycin mit 157,8 DoT/1000 PT und Meropenem mit 143,3 DoT/1000 PT. Seltener wurden die Substanzklasse der Fluoroquinolone mit 25,6 DoT/1000 PT, die der Makrolide mit 12,9 DoT/1000 PT, Aminoglykoside mit 9,7 DoT/1000 PT und Linezolid mit 8,1 DoT/1000 PT mit der Indikation FiN verordnet (vgl. Abb. 4.3.5.1.).

Unterteilt in Prozent machte Piperazillin/Tazobactam mit der Indikation FiN hier 34,9% der gesamten verordneten Substanzen auf der LaF aus. Vancomycin folgte mit 16,7% und Meropenem mit 15,1%.

Die Indikation Sepsis lag mit 19% an zweiter Stelle der Häufigkeit von Antibiotikaverordnungen auf der LaF. Die Substanzen welche hier am häufigsten zur



Anwendung kamen waren Vancomycin mit 62,8 DoT/1000 PT und Meropenem mit 59,6 DoT/1000 PT. Des Weiteren wurden Fluoroquinolone mit 20,9 DoT/1000 PT, Daptomycin mit 19,3 DoT/1000 PT und Aminoglykoside mit 17,7 DoT/1000 PT verwendet (vgl. Abb. 4.3.5.2.).

Die Unterteilung von Substanzen mit der Indikation Sepsis in prozentualen Anteil an allen DoT auf der LaF führt hier Vancomycin an mit 6,6%, gefolgt von Meropenem mit 6,3% und den anderen oben genannten drei Substanzen, bzw. Substanzgruppen, mit insgesamt 6,1% (vgl. Tab.4.3.5.2.).

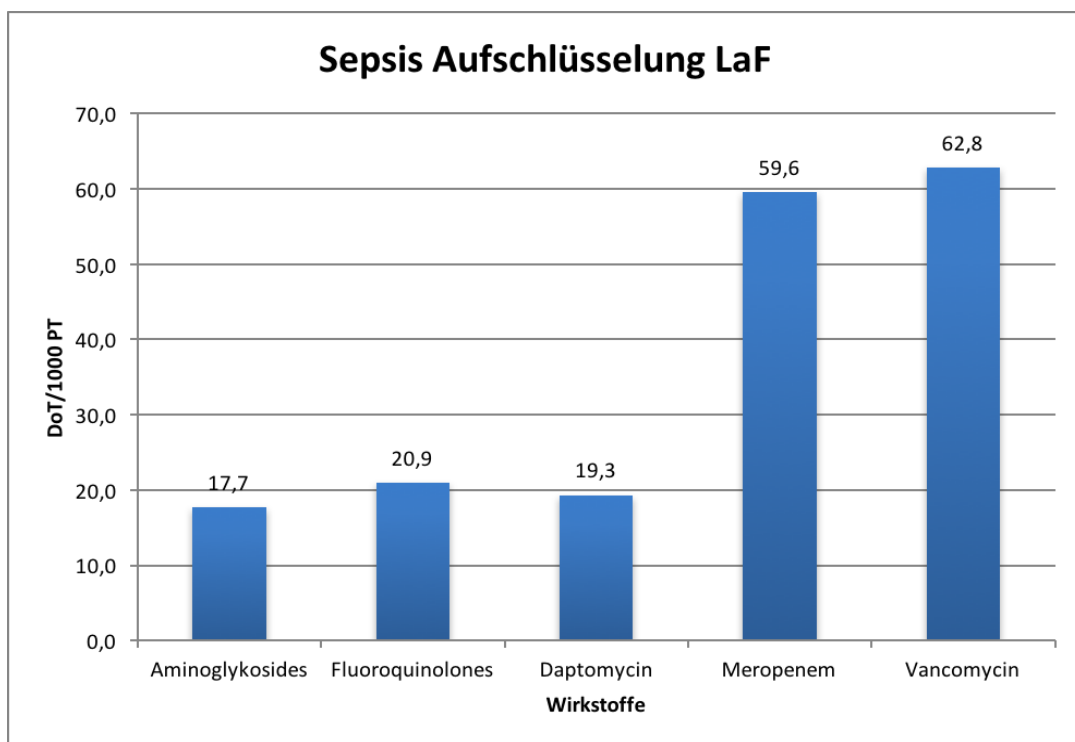


Abb. 4.3.5.2.: Aufschlüsselung der Indikation Sepsis auf der Station für Stammzelltransplantation

Tab. 4.3.5.3.: Unterteilung der Substanzen mit der Indikation FiN in % aller DoT auf der LaF

Indikation/Substanz	Piperazillin/Tazobactam	Vancomycin	Meropenem
FiN	34,9%	16,7 %	15,1 %

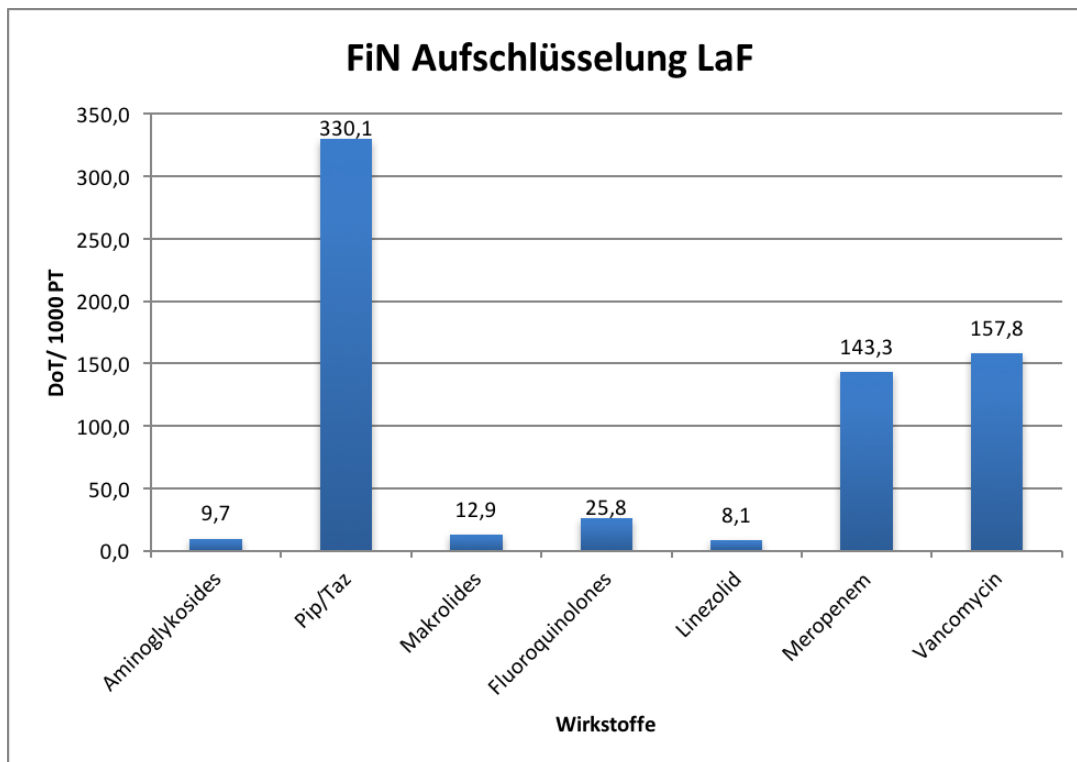


Abb. 4.3.5.1.: Aufschlüsselung der Indikation FiN auf der Station für Stammzelltransplantation

Tab. 4.3.5.4.: Unterteilung der Substanzen mit der Indikation Sepsis in % aller DoT auf der LaF

Indikation/Substanz	Vancomycin	Meropenem	Andere
Sepsis	6,6 %	6,3 %	6,1 %

Substanz	Chirurgische Stationen			Intern 3			LaF			Internistische Stationen		
	Patientenlage	2953		Patientenlage	1926		Patientenlage	621		Patientenlage	4456	
	DoT	DoT/1000 PT	%	DoT	DoT/1000 PT	%	DoT	DoT/1000 PT	%	DoT	DoT/1000 PT	%
<b>Aminoglykoside (J01G)</b>	-	-	-	23	11,9	1,9%	17	27,4	2,9%	5	1,1	0,3%
Amikacin	-	-	-	13	6,7	1,1%	6	9,7	1,0%	-	-	-
Gentamycin	-	-	-	-	-	-	5	8,1	0,9%	-	-	-
Tobramycin	-	-	-	10	5,2	0,8%	6	9,7	1,0%	-	-	-
<b>Penicilline (J01C)</b>	497	168,3	28,9%	549	285,0	44,4%	208	334,9	35,4%	836	187,6	43,3%
Aminopenicilline	32	10,8	1,9%	-	-	-	-	-	-	191	42,9	9,9%
Penicilline + BLI	169	57,2	9,8%	-	-	-	-	-	-	136	30,5	7,1%
Flucloxacillin	25	8,5	1,5%	4	2,1	0,3%	-	-	-	18	4	0,9%
Pip/Taz	271	91,8	15,8%	538	279,3	43,5%	208	334,9	35,4%	468	105	24,3%
Penicilline, schmalspektrum	-	-	-	7	3,6	0,6%	-	-	-	23	5,2	1,2%
<b>Makrolide (J01F)</b>	7	2,4	0,4%	44	22,8	3,6%	19	30,6	3,2%	133	29,8	6,9%
<b>Cephalosporine (J01D)</b>	643	217,7	37,4%	60	31,2	4,9%	5	8,1	0,9%	463	103,9	24%
3. Generation	262	88,7	15,2%	43	22,3	3,5%	-	-	-	152	34,1	7,9%
2. Generation	381	129,0	22,2%	17	8,8	1,4%	5	8,1	0,9%	309	69,3	16%
1. Generation	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2	0,4	0,1%
<b>Fluorquinolones (J01M)</b>	62	21,0	3,6%	25	13,0	2,0%	35	56,4	6,0%	57	12,8	3%
Ciprofloxacin	51	17,3	3,0%	23	11,9	1,9%	13	20,9	2,2%	44	9,9	2,3%
Levofloxacin	2	0,7	0,1%	-	-	-	-	-	-	6	1,3	0,3%
Moxifloxacin	9	3,0	0,5%	2	1,0	0,2%	22	35,4	3,7%	7	1,6	0,4%
<b>Clindamycin (J01FF)</b>	51	17,3	3,0%	12	6,2	1,0%	-	-	-	77	17,3	4%
<b>Linezolid (J01XX08)</b>	-	-	-	10	5,2	0,8%	5	8,1	0,9%	2	0,4	0,1%
<b>Meropenem (J01DH02)</b>	142	48,1	8,3%	217	112,7	17,5%	126	202,9	21,4%	134	30,1	6,9%
<b>Metronidazol (J01XD01)</b>	247	83,6	14,4%	3	1,6	0,2%	7	11,3	1,2%	59	13,2	3,1%
<b>Vancomycin (J01XA01)</b>	69	23,4	4,0%	294	152,6	23,8%	154	248,0	26,2%	117	26,3	6,1%
<b>Daptomycin (J01X09)</b>	-	-	-	-	-	-	12	19,3	2,0%	-	-	-
<b>Rifampicin (J04AB02)</b>	1	0,3	0,1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Nitrofurantoin (J01XE01)</b>	1	0,3	0,1%	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Andere</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	46	10,3	2,4%
<b>Gesamt</b>	1720	582,5	100,0%	1237	642,3	100,0%	588	946,9	100,0%	1929	432,9	100%

Tab. 4.3.5.5.: Therapiedauer in DoT

Tab. 4.3.5.6.: Gesamtdauer AB-Therapie

Gesamtdauer AB-Therapie	Chirurgie	Onkologie	Station für Stammzell-transplantation
Mittelwert (Tage)	5,2	4,7	7,8
Median (Tage)	4	4	5
Range (Tage)	1-35	1-45	1-38

Tab. 4.3.5.7.: Gesamtdauer i.v. AB-Therapie

Gesamtdauer i.v.-Antibiotika Therapie	Chirurgie	Onkologie	Station für Stammzell-transplantation
Mittelwert (Tage)	5,5	5	7,8
Median (Tage)	5	4	5
Range (Tage)	1-35	1-45	1-38

Tab. 4.3.5.8.: Gesamtdauer p.o. AB-Therapie

Gesamtdauer p.o.-Antibiotika Therapie	Chirurgie	Onkologie	Station für Stammzell-transplantation
Mittelwert (Tage)	4,2	3,3	7,7
Median (Tage)	3	2	8,5
Range (Tage)	1-34	1-18	1-13

## 4.4 Leitliniengerechte Antibiotikatherapie

Auf der onkologischen Station (Intern 3) und der Station für Stammzelltransplantation (LaF) lag die Indikation Fieber in Neutropenie (FiN) an der Spitze mit 61,1%, bzw. 229 Therapien (Intern 3) und 65,1% bzw. 97 Therapien (LaF) (vgl. Abb. 4.2.2. und 4.3.4.).

### 4.4.1 Adhärenz in der Therapieleitlinie „Fieber in Neutropenie“

#### 4.4.1.1 Beschreibung der Leitlinie

Die hämato-onkologische Abteilung des Dr. von Haunerschen Kinderspitals der Universitätskliniken München, hat eine klinikinterne Therapieleitlinie zu Behandlung von Fieber in Neutropenie, welche im Anhang unter Kapitel 7.3 zu finden ist. Der Vollständigkeit halber sei hier erwähnt, dass sich diese Leitlinie auf „immunsupprimierte Patientinnen und Patienten unter Chemotherapie mit zentralvenösen Zugang (Hickman- oder Portkatheter)“ [62] bezieht.

Eltern werden dazu angehalten die Körpertemperatur der Patienten zu messen, falls das Kind Symptome für eine Infektion zeige, um so eine mögliche Infektion frühzeitig entdecken zu können und „wenn Temperaturen  $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$  oder  $> 38^{\circ}\text{C}$  in 1h“ [62] gemessen werden sollte, umgehend die Klinik aufzusuchen.

In der Klinik sollen „Vitalparameter“ [62] gemessen werden und die „umgehende stationäre Aufnahme ist obligat bei  $<500/\mu\text{l}$  Granulozyten zur antimikrobiellen Therapie (auch ohne Fokus).“ [62] Des Weiteren sollen noch Laborparameter bestimmt werden. Diese Parameter sollen inkludieren: „Blutbild inklusive Differentialblutbild, Elektrolyte, CrP, aerobe BK des zentralvenösen Zugangs (alle Schenkel), U-Stix & Urinkultur wenn Mittelstrahlurin möglich, ggf. Aspergillus Ag.“ [62] Sehr wichtig bei dieser Vorgehensweise sei die Blutabnahme für Blutkulturen bevor die antibiotische Therapie gestartet werde.

Die antibiotische Therapie soll in 4 Stufen unterteilt werden. Die erste Stufe beinhaltet die Gabe von Piperazillin/Tazobactam. Die Dosis soll gewichtsadaptiert verordnet werden. Bei einem Gewicht unter 40 Kilogramm (kg) Körpergewicht (KG) 300 (-400) mg/kg in 3 (-4) Einzeldosen. Bei über 40 kg KG sollen 3 (-4) x 4 g verordnet werden. Im Falle einer Hochdosis Methotrexat (HD-MTX) Chemotherapie soll Piperazillin/Tazobactam mit Ceftazidim in der Dosis 100mg/kg/d in 3 ED substituiert werden. Bei bekannter Besiedlung mit „ESBL startet Stufe 1 mit Meropenem.“ [62]. Sollte eine MRSA Besiedlung bekannt sein „startet Stufe 1 mit Piperazillin/Tazobactam und Vancomycin“ [62].

Im Falle dessen, dass bei dem Patienten oder der Patientin unter dieser Therapie keine Entfieberung eintreten sollte, soll nach 48-72h mit Stufe 2 der antibiotischen Therapie begonnen werden. In Stufe 2 soll, zusätzlich zu Piperazillin/Tazobactam, Vancomycin verordnet werden. Aufgrund neuerer Arbeiten, die bei dieser Kombination eine erhöhte Nephrotoxizität beobachtet haben [63, 64], soll das Vorgehen entsprechend angepasst werden. Wichtig sei hier zu erwähnen, dass während der gesamten Datenakquise dieser Studie noch die Kombination von Piperazillin/Tazobactam und Vancomycin verwendet wurde. Die Dosisempfehlung für Vancomycin lag zu diesem Zeitpunkt bei 45 (-60) mg/kg in 3 Einzeldosen. Zusätzlich sollte vor der 3. Gabe von Vancomycin eine Blutabnahme stattfinden, um so die Wirkstoffkonzentration (Talspiegel) des Antibiotikums zu bestimmen.

Stufe 3 soll bei fehlender Entfieberung nach 72-96h begonnen werden. In diesem Fall soll Piperazillin/Tazobactam durch das Antibiotikum Meropenem ersetzt werden. Die Dosierung soll bei 60-100 mg/kg in 3 Einzeldosen (maximal 3x 2g) liegen.

Bei fehlender Entfieberung nach mehr als 96h soll zusätzlich zu Meropenem und Vancomycin noch das Antimykotikum Caspofungin hinzugefügt werden. Am ersten Tag soll hier eine Aufsättigungsdosis von 70 mg/m<sup>2</sup> gegeben werden und ab dem 2. Tag soll die Dosis auf 50mg/m<sup>2</sup> reduziert werden.

Eine Therapieerweiterung/-umsetzung soll bei Erreger-, bzw. Keimnachweis durchgeführt werden. Dabei sollen nach Rücksprache mit der Infektiologie und/oder einem onkologischen Oberarzt unwirksame Präparate abgesetzt und auf wirksame Substanzen gewechselt werden. Eine antipyretische Therapie solle nicht durchgeführt werden, „wenn Fieber eine Therapieeskalation bedeutet.“ [62] Nach 3 Tagen einer Vancomycintherapie „mit suffizientem Spiegel plus ausbleibender Wirksamkeit“ [62] solle ein Absetzen erwogen werden.

Die Beendigung der antibiotischen Therapie soll bei Entfieberung über mehr als 24h, „gutem Allgemeinzustand plus deutlicher Granulozytenregeneration (Anstieg um  $\geq 100/\mu\text{l/d}$  oder Absolut Wert  $> 500/\mu\text{l}$ ) oder ausbleibenden Entzündungsparametern (2x/48h)“ erfolgen. [62] Bei positiver Blutkultur bzw. dem Nachweis eines Erregers im Blut, solle eine antibiotische Therapie für mindestens 10-14 Tage durchgeführt und durch weitere Blutkulturen kontrolliert werden.

Die akquirierten Daten wurden in fünf Kategorien eingeteilt. Insofern die Leitlinie befolgt wurde, erhielt der Dateneintrag die Beschriftung der Kategorie 1/richtig. Falls die

Behandlung jedoch nicht Leitliniengerecht durchgeführt wurde, kamen die Kategorien 2 bis 5 zum Tragen. Kategorie 2 bezieht sich auf die zu früh eskalierten Therapien, Kategorie 3 die zu spät eskalierten. Kategorie 4 beschreibt Therapien, welche mit einem von der Leitlinie abweichenden Antibiotikum eskaliert wurden und Kategorie 5 enthält Therapien welche mit einem falschen Antibiotikum gestartet wurden (vgl. Abb. 4.4.1.1. und Abb. 4.4.1.2.).

Tab. 4.4.1.1.: Kategorisierung der FiN-Daten

Kategorie	1	2	3	4	5
Inhalt	Leitlinie befolgt	zu früh eskaliert	zu spät eskaliert	mit abweichendem Wirkstoff eskaliert	mit falschem Wirkstoff gestartet

#### 4.4.1.2 Überprüfung der Daten in Bezug auf die Leitlinie

Von den insgesamt 4650 DoT (inklusive Antimykotika und Cotrimoxazol), welche auf allen 4 Stationen im beschriebenen Zeitraum verordnet wurden, entsprachen 1691 DoT (36,3%) der Indikation FiN. Aufgeteilt nach Stationen wurden auf der onkologischen Station 1171 DoT mit der Indikation FiN verordnet, auf der Station für Stammzelltransplantation 474 DoT und auf den chirurgischen Stationen 46 DoT (in allen Fällen lag hier eine onkologische Grunderkrankung vor).

Von 229 Fällen, welche mit der Indikation FiN auf der onkologischen Station behandelt wurden, waren 170 Fälle (74,2%) leitliniengerecht behandelt. In 31 Fällen (13,5%) wurde zu früh eskaliert, in 13 Fällen (5,6%) zu spät, in 9 Fällen (3,9%) mit einem abweichenden Antibiotikum eskaliert und in 6 Fällen (2,6%) wurde mit einem abweichenden Antibiotikum gestartet.

Auf der Station für Stammzelltransplantation wurde in 97 Fällen Antibiotika mit der Indikation FiN verordnet. In 55 Fällen (56,7%) konnte die Behandlung der Kategorie 1 zugeordnet werden. 23 Fälle (23,7%) fielen in die Kategorie 3, 14 Fälle (14,4%) in die Kategorie 2 und 5 Fälle (5,2%) in die Kategorie 4.

Die chirurgischen Stationen umfassten 11 Fälle in welchen ein Antibiotikum aufgrund der Indikation FiN verordnet wurde. In 10 Fällen ließ sich die Therapie in die Kategorie 1 eingliedern und in einem Fall in Kategorie 2.

#### **4.4.1.3 Gruppierung**

Wie in 4.4.1.2. beschrieben besteht die Therapieleitlinie zu FiN aus 4 Stufen. Aus den gesammelten Therapien mit der Indikation FiN konnte die Therapiesteuerung und der Therapieverlauf berechnet werden. Um dies zu bewerkstelligen wurden Therapieverläufe einzelner Patienten analysiert und die Stufen, bzw. die Eskalation der Therapie überprüft. Zu diesem Zweck wurden die Therapien in 5 weitere Gruppen unterteilt (vgl. Tab. 4.2.4.3. und Abbildungen 4.4.1.1. und 4.2.1.2.).

In Gruppe 1 wurde Stufe 1 der oben beschriebenen Therapieleitlinie kategorisiert. Sie umfasste 70 Therapien. Hier wurden alle Therapien aufgezählt, welche ausschließlich Piperazillin/Tazobactam, Ceftazidim im Falle einer aktuellen HD-MTX Behandlung, Meropenem bei bekannter ESBL Besiedlung und bei bekannter Besiedlung mit MRSA mit Piperazillin/Tazobactam und Vancomycin behandelt wurden. Die folgenden Stufen 2, 3 und vier fehlten hier.

Gruppe 2 wurde aus Stufe 1 und Stufe 2 der Therapieleitlinie gebildet. Folglich bestand die Therapie zu diesem Zeitpunkt aus der Gabe von zwei Antibiotika, in den meisten Fällen Piperazillin/Tazobactam und Vancomycin. In einem Fall wurde Piperazillin/Tazobactam mit Ceftazidim ersetzt, aufgrund der oben genannten HD-MTX Therapie.

Gruppe 3 umfasste sowohl Stufe 1 und 2 der FiN-Leitlinie als auch Stufe 3. In diese Gruppe wurden 20 Fälle kategorisiert, in welchen die Therapie mit Meropenem anstelle von Piperazillin/Tazobactam weitergeführt wurde. Dementsprechend umfasste diese Gruppe 3 Antibiotikatherapien, während zum Ende dieser Therapie nur zwei Wirkstoffe gleichzeitig verabreicht wurden.

Gruppe 4 umfasste sowohl die Stufen 1 – 3 der FiN-Leitlinie, sowie die Gabe von dem Antimykotikum Caspofungin, zusätzlich zu den Antibiotika Meropenem und Vancomycin. Diese Gruppe umfasste 15 Therapien.



Gruppe 5 beinhaltete 26 Therapien, welche nicht in die vorherigen Gruppen eingegliedert werden konnten, weil die Abfolge der Therapiestufen verändert oder nicht eingehalten wurde. Des Weiteren enthält sie Therapien, welche mit der Indikation FiN versehen, jedoch von der Leitlinie abweichende Antibiotika verordnet wurden.

Tab. 4.4.1.3.: Gruppen FiN-Leitlinie

Gruppen der FiN-Leitlinie	1 = nur Stufe 1	2 = Stufe 1 & 2	3 = Stufe 1 - 3	4 = Stufe 1 - 4	5 = Falsche Substanz
Anzahl Fälle	70	43	20	15	26

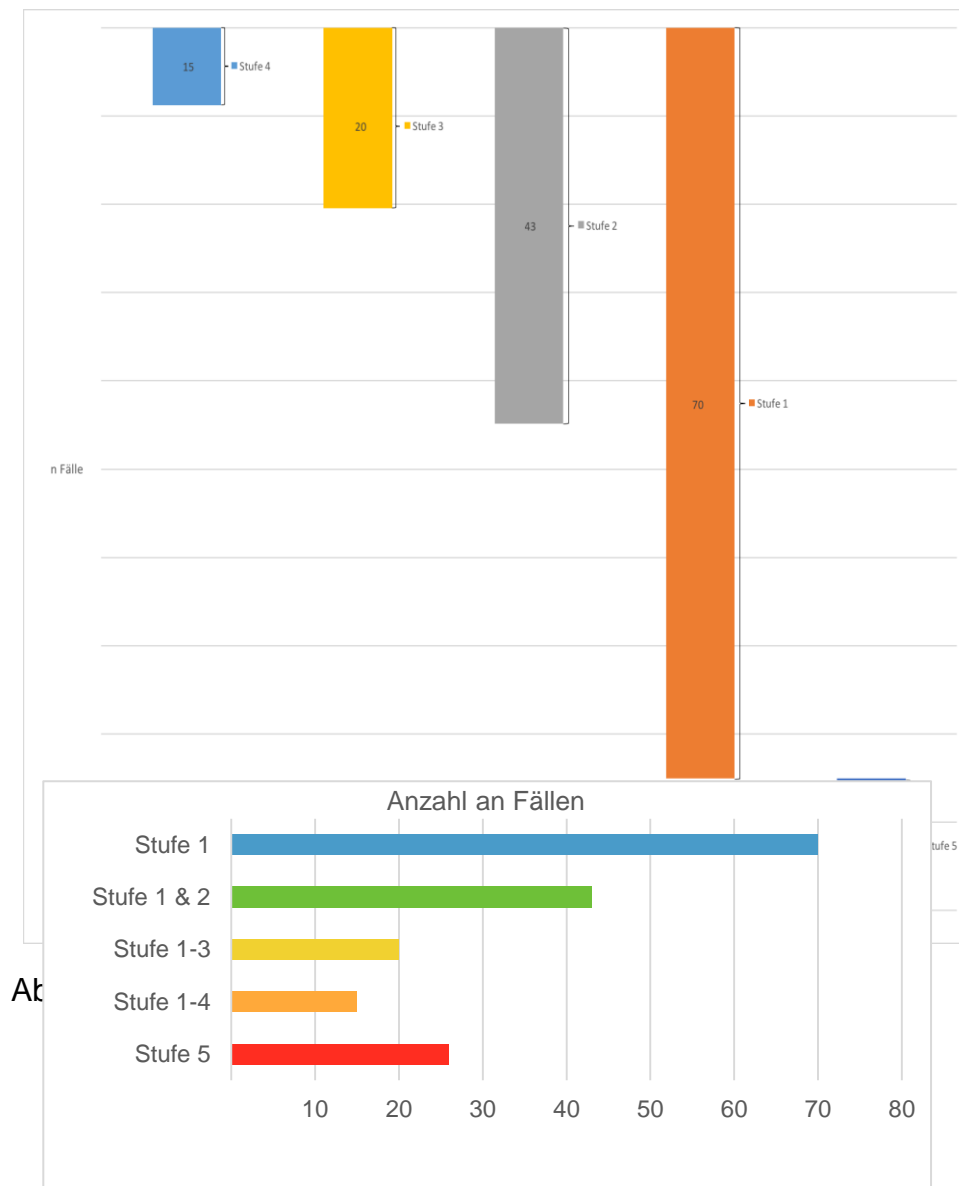


Abb. 4.4.1.2.: Übersicht zur FiN-Gruppen Einteilung

## 4.5 Dosierungsempfehlung

### 4.5.1 Beschreibung der Dosierungsempfehlung

Bei der Gabe von Antibiotika sollte man sich an Dosierungsempfehlungen halten, welche entweder klinikinternen oder nationalen Leitlinien entnommen werden sollten. Diese Leitlinien wurden von Spezialisten verschiedener Fachbereiche erarbeitet um eine optimierte, patientenbezogene Therapie durchführen zu können. Diese Dosierungsempfehlungen sollen im Dr. von Haunerschen Kinderspital in Form einer Karte zum Mitführen in der Kitteltasche verfügbar sein. Diese sogenannte AntibiotiKARTE® beinhaltet verschiedene internationale Leitlinien und wird regelmäßig aktualisiert.

Zu der nationalen und internationalen Referenzliteratur wurden für die Erstellung der klinikinternen Therapieleitlinie des Dr. von Haunerschen Kinderspitals das Handbuch der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI) [65], das Ambulanzmanual Pädiatrie von A-Z [66], The Harriet Lane Handbook [67], Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy [68], Pediatric & Neonatal Dosage Handbook [69] und BNF for Children [70] zusammengefasst. Allerdings bestand die Möglichkeit, dass einzelne Empfehlungen aus diesen Leitlinien voneinander abweichen. Daher wurden alle Dateneinträge, welche von der klinikinternen Dosierungsempfehlung abwichen, auf Übereinstimmungen mit anderen Leitlinien überprüft.

Jede Antibiotikatherapie wurde einem Bereich zugeordnet, der die Menge der verordneten Substanz in Relation mit der Empfehlung brachte. Diese Bereiche wurden in Prozent (%) angegeben und teilten sich wie folgt auf: 10,1 - 30%, 30,1 - 50%, 50,1 - 70%, 70,1 - 90%, 90,1 - 110%, 110,1 - 130%, 130,1 - 150%, 150,1 - 170%, 170,1 - 190% und > 190%. Der Bereich welcher als optimal gewertet wurde lag zwischen 70,1 - 130% der angegebenen Empfehlung.

## 4.5.2 Ergebnisse

### 4.5.2.1 Optimale Dosierungen Chirurgie

Auf den chirurgischen Stationen lagen von 369 Antibiotikatherapien 277 innerhalb der klinikinternen Dosierungsempfehlungen. Im Detail setzt sich diese Therapiezahl zusammen aus 113 Cephalosporinen, 75 Penicillinen, 27 Metronidazol, 19 Vancomycin, 14 Meropenem, 12 Cotrimoxazol, 8 Clindamycin, 6 Fluoroquinolone, jeweils ein Makrolid, ein Nitrofurantoin und ein Rifampicin (vgl. Abb. 4.5.2.1.).

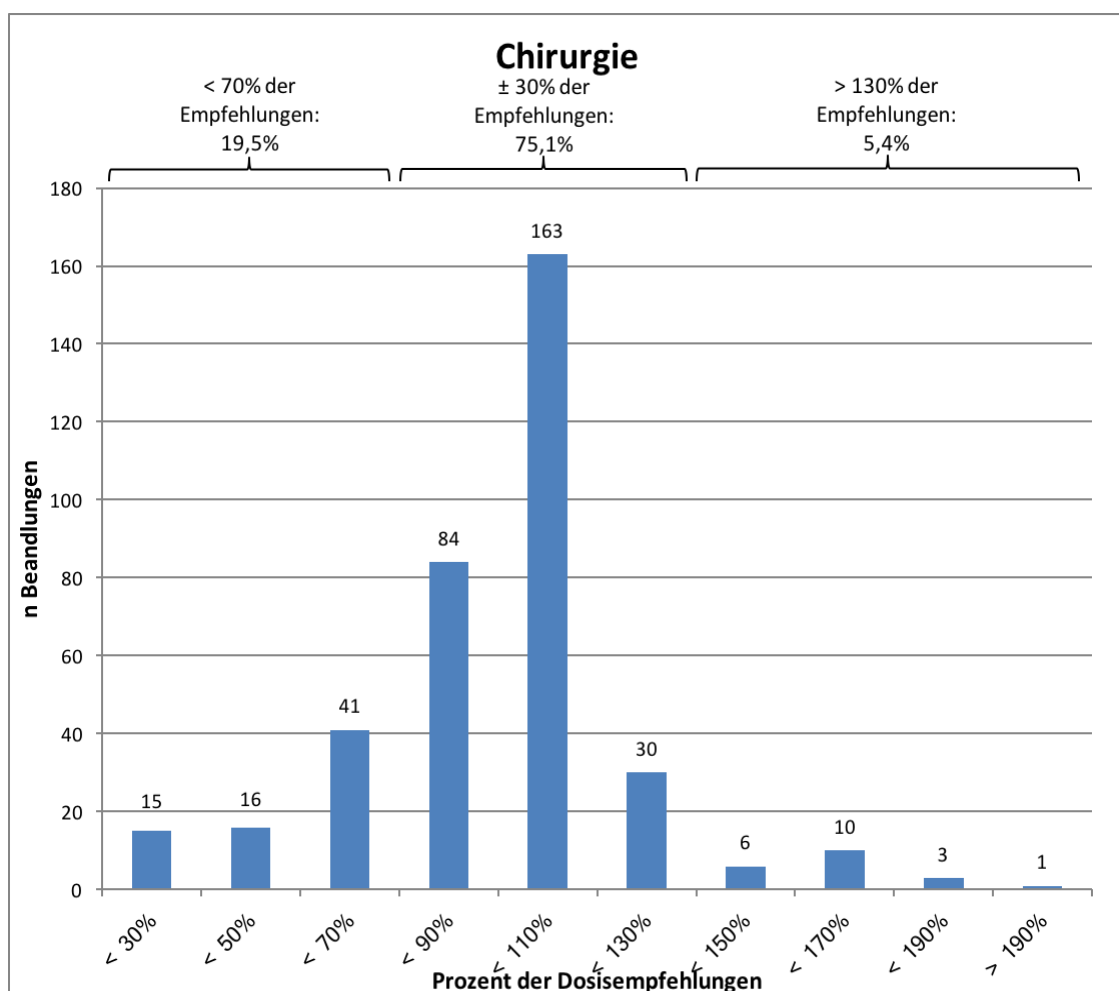


Abb. 4.5.2.1.: Dosierungen auf den chirurgischen Stationen

#### 4.5.2.2 Optimale Dosierungen Onkologie

Die onkologische Station hatte bei 353 Antibiotikatherapien 315 im optimalen Dosierungsbereich. Davon waren 117 Penicilline, 95 Cotrimoxazol, 65 Vancomycin, 21 Meropenem, 8 Makrolide, drei Cephalosporine, drei Aminoglykoside, zwei Fluoroquinolone sowie einmal Metronidazol (vgl. Abb. 4.5.2.2.).

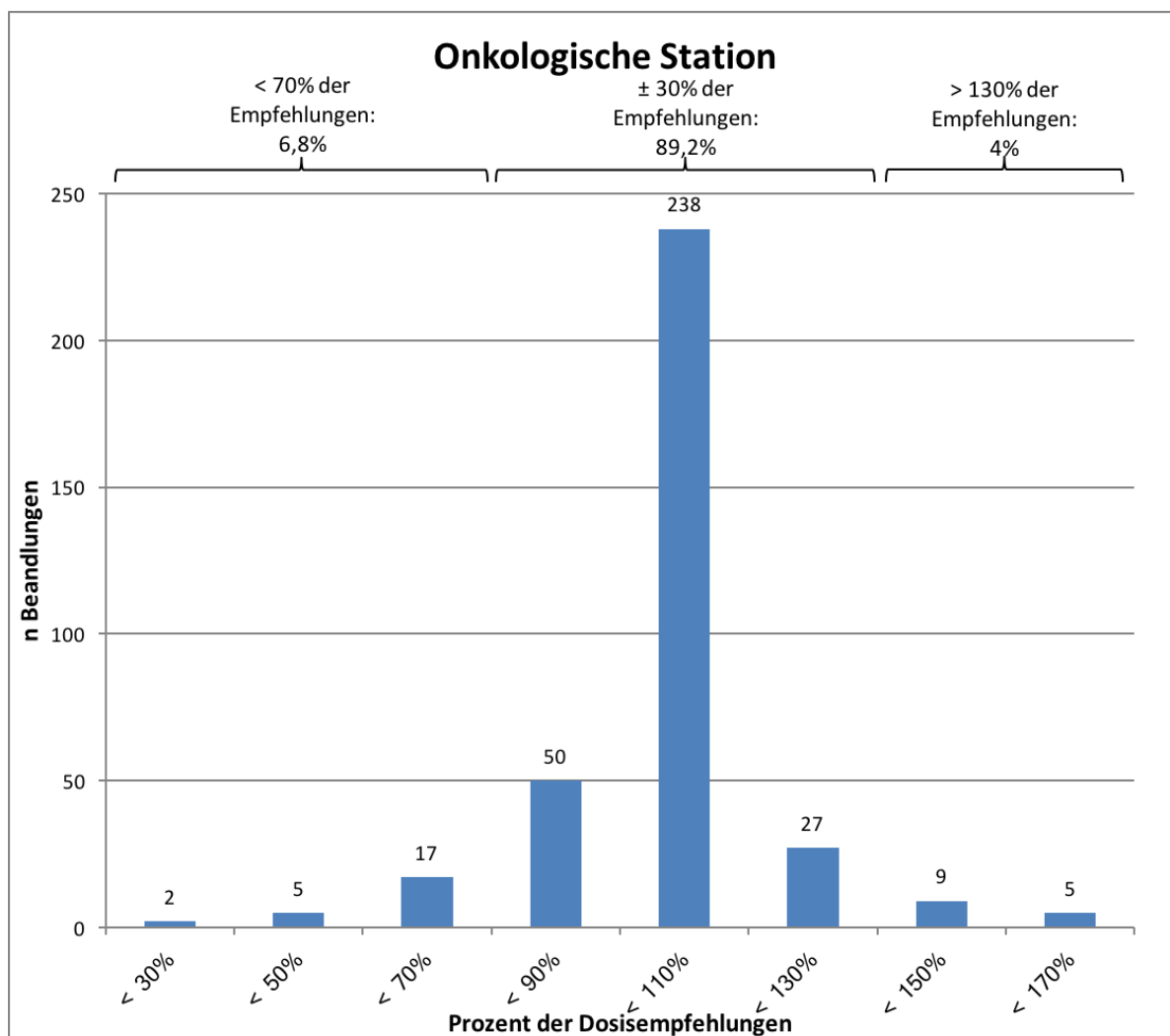


Abb. 4.5.2.2.: Dosierungen auf der onkologischen Station

#### 4.5.2.3 Optimale Dosierungen Stammzelltransplantationsstation

Für die Station für Stammzelltransplantation lagen die Therapien mit optimaler Dosierung bei 124 von 140 Therapien insgesamt. Diese teilten sich auf in 39 Therapien mit Vancomycin, 34 Penicilline, 18 Meropenem, 13 Metronidazol, 9 Cotrimoxazol, 5 Makrolide,

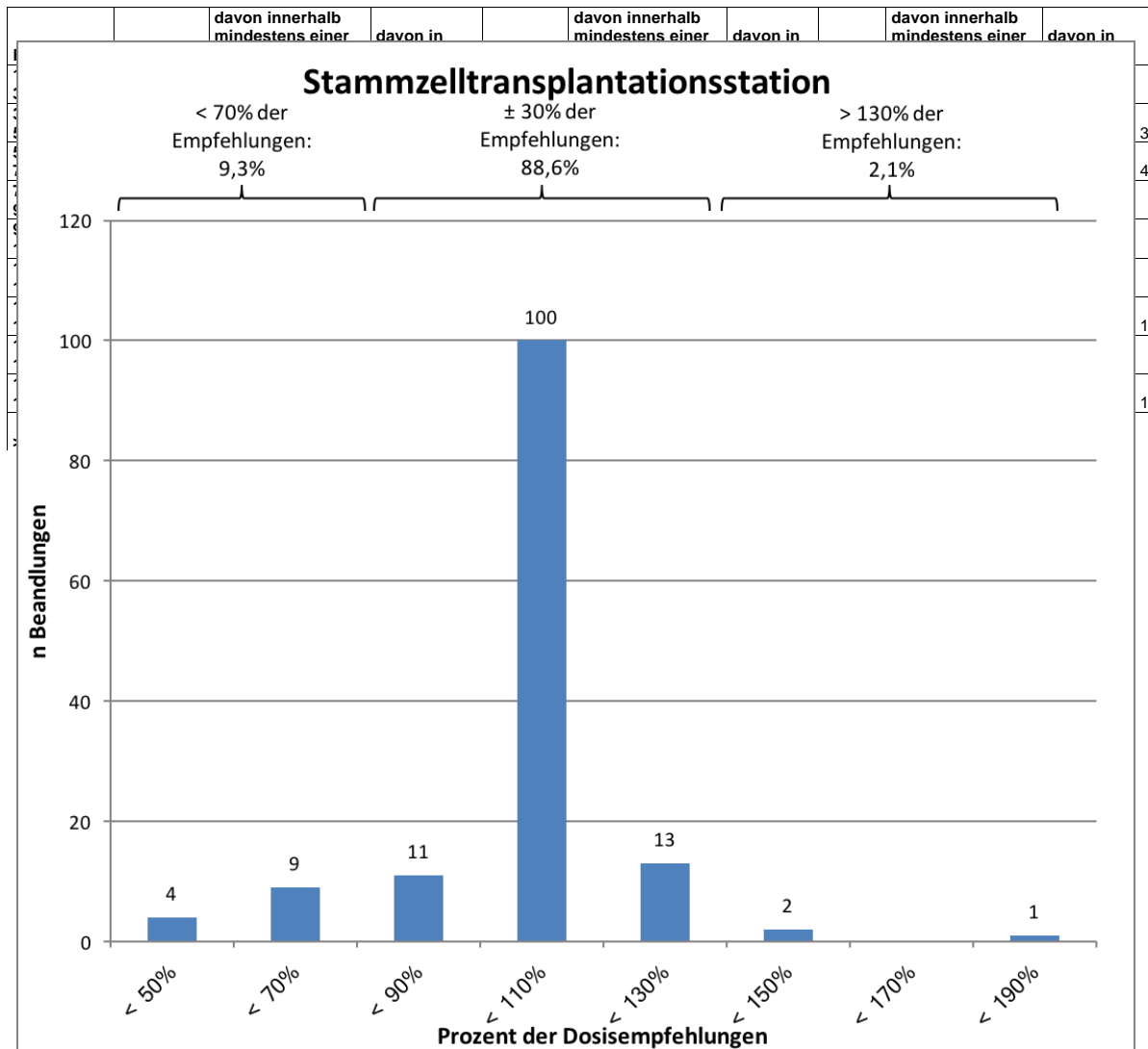


Abb. 4.5.2.3.: Dosierungen auf der Stammzelltransplantationseinheit drei Fluoroquinolone, zwei Aminoglykoside und ein Cephalosporin (vgl. Abb. 4.5.2.3.).

#### 4.5.2.4 Von der Empfehlung abweichende Dosierungen

Zur Übersicht der Antibiotikatherapien mit abweichender Dosis sei hier gesagt, dass im folgenden Teil, außer auf die Adhärenz zur klinikinternen Dosierungsempfehlung, auch auf andere anerkannte Leitlinien Bezug genommen wird. Wurde allerdings keine der anerkannten Leitlinien befolgt, so wurde diese Therapie hervorgehoben.

#### 4.5.2.4.1 Abweichende Dosierungen in der pädiatrischen Chirurgie

Die Antibiotikatherapien, welche von der Dosierungsempfehlung abwichen, konnten in die oben erläuterten Bereiche untergliedert werden. So waren im Bereich von **10,1 - 30%** auf den chirurgischen Stationen 15 Therapien in diesem Bereich zu finden. Diese teilten sich auf in 7 Cephalosporin-, 5 Penicillintherapien und jeweils eine Therapie mit dem Antibiotikum Ciprofloxacin, Metronidazol und Clindamycin. Von den 7 Cephalosporintherapien wurden eine Cefotaxim- und eine Cefpodoximtherapie ohne Leitlinienadhärenz verordnet (vgl. Abb. 4.5.2.1.).

Der Bereich von **30,1 - 50%** umfasste auf den chirurgischen Stationen 16 Therapien, welche sich in 6 Cephalosporin-, 6 Penicillin- und vier Metronidazoltherapien unterteilten. Von den Cephalosporinen wurde eine Cefotaximtherapie ohne Leitlinienadhärenz durchgeführt, die Penicillintherapien ohne Konformität an jegliche Leitlinien umfassten zwei Therapien mit Ampicillin/Sulbactam und eine mit Amoxicillin/Clavulansäure und alle vier Metronidazolverordnungen lagen außerhalb der Leitlinien (vgl. Abb. 4.5.2.1.).

In dem Bereich von **50,1 - 70%** lagen auf den chirurgischen Stationen 41 Antibiotikatherapien. Diese enthielten 16 Therapien mit Cephalosporinen, 11 mit Metronidazol und 8 mit Penicillinen, wovon drei Ampicillin/Sulbactam-Verordnungen außerhalb von Therapieleitlinien lagen. Die verbliebenen 6 Therapien bestanden aus jeweils zwei Therapien mit Clindamycin, Ciprofloxacin und Azithromycin (vgl. Abb. 4.5.2.1.).

In den Bereichen oberhalb der empfohlenen Dosierungen befanden sich verhältnismäßig weniger Therapien. So umfassten die chirurgischen Stationen in dem Bereich **130,1 - 150%** 6 Therapien, welche sich aufteilten in Meropenem mit vier und die Cephalosporine mit zwei Therapien. Außerhalb jeglicher Therapieleitlinien lag ausschließlich der Therapie mit Cefuroxim. Die Tagesdosis von 2250 mg lag 33,9% über der empfohlenen Dosierung (vgl. Abb. 4.5.2.1.).

Der Bereich **150,1 - 170%**, der auf den chirurgischen Stationen 10 Therapien beinhaltete, setzte sich dort aus vier Cephalosporintherapien, drei Cotrimoxazol- sowie zwei Meropenem- und einer Amoxicillintherapie zusammen. Zwei der Cotrimoxazoltherapien und die Amoxicillintherapie wurden hier ohne Leitlinienadhärenz durchgeführt (vgl. Abb. 4.5.2.1.). Die Therapien mit Cotrimoxazol lagen 60,7%, bzw. 66,7% über der Dosierungsempfehlung. Die Amoxicillintherapie wurde nur für einen Tag mit einer

Tagesdosis von 1800 mg, bzw. 64% über der Dosierungsempfehlung, durchgeführt, bevor die Dosis korrigiert wurde.

Im Bereich von **170,1 - 190%** befanden sich auf den chirurgischen Stationen drei Therapien, davon zwei mit Cotrimoxazol und eine mit Ampicillin. Eine der beiden Cotrimoxazoltherapien wurde allerdings außerhalb der Leitlinien durchgeführt (vgl. Abb. 4.5.2.1.). Die Cotrimoxazoltherapie wurde um 74,7% überdosiert.

Der letzte Bereich außerhalb der Dosierungsempfehlung, welcher all jene Therapien umfasst die **> 190%** lagen, umfasste eine Therapie auf einer chirurgischen Station. Diese Therapie wurde mit Meropenem bei der Indikation eines Abszesses mit Mediastinal Beteiligung unter Rücksprache mit der infektiologischen Abteilung durchgeführt.

Trotz der in Einzelfällen vorgekommenen Überdosierungen gab es keine Anzeichen von Toxizität.

#### 4.5.2.4.2 Abweichende Dosierungen in der pädiatrischen Onkologie

Die Antibiotikatherapien im Bereich von **10,1 - 30%** auf der pädiatrischen Onkologie umfasste zwei Cephalosporintherapien, von denen eine Cefuroximtherapie ohne Leitlinienadhärenz durchgeführt wurde (vgl. Abb. 4.5.2.2.).

Der Bereich von **30,1 - 50%** umfasste 5 Therapien. Die Antibiotika Clindamycin und die Penicilline besaßen einen Anteil von jeweils 2 Therapien während Tobramycin eine Therapie beitrug (vgl. Abb. 4.5.2.2.). In der Tobramycintherapie war keine Leitlinienadhärenz erkennbar.

In dem Bereich von **50,1 - 70%** lagen auf der onkologischen Station 17 Therapien. Diese teilten sich auf in 6 Cephalosporintherapien, 5 Vancomycintherapien, jeweils zwei Therapien mit Ciprofloxacin und Cotrimoxazol und jeweils eine Therapie mit Meropenem und Piperazillin/Tazobactam (vgl. Abb. 4.5.2.2.). Hier wurden alle Vancomycintherapien Leitlinienungerecht durchgeführt.

In dem Bereich von **130,1 - 150%** summierten sich auf der onkologischen Station die Therapien auf 9 Stück. Davon wurden vier mit Meropenem, jeweils zwei mit Cotrimoxazol und Penicilline und eine mit Metronidazol durchgeführt (vgl. Abb. 4.5.2.2.). Hier fiel eine Therapie mit Piperazillin/Tazobactam aus der leitliniengerechten Behandlung heraus. Die Indikation dieser Therapie war eine „Sepsis“ mit einer Tagesdosis von 12 g, welche um 40,4% überdosiert wurde. Des Weiteren hatte der/die Patient/in eine Laborchemisch gesicherte Neutropenie.

Die onkologische Station umfasste 5 Meropenemtherapien in dem Bereich von **150,1 - 170%**, welche sich alle an mindestens eine Dosierungsempfehlung hielten (vgl. Abb. 4.5.2.2.).

Die onkologische Station war in dem Bereich von **170,1 - 190%** mit einer Metronidazoltherapie, welche nicht leitliniengerecht durchgeführt wurde. In diesem Fall kam es initial zu einer hochdosierten Gabe, welche anschließend auf eine leitliniengerechte Dosierung reduziert wurde (vgl. Abb. 4.5.2.2.). Die infektiologische Indikation bestand hier in einer „*C. difficile* Infektion“ während einer Neutropenie mit Fieber.



#### **4.5.2.4.3 Abweichende Dosierungen auf der Station für Stammzelltransplantation**

Auf der Station für Stammzelltransplantation konnten 4 Therapien dem Bereich von **30,1 - 50%** zugeordnet werden. Davon wurden 2 Therapien mit Azithromycin und jeweils eine Therapie mit Metronidazol und Penicillin durchgeführt, welche bis auf die Penicillin-Therapie alle außerhalb der Dosierungsleitlinien lagen (vgl. Abb. 4.5.2.3.).

Die Station für Stammzelltransplantation umfasste in dem Bereich von **50,1 - 70%** 9 Therapien, aufgeteilt in 6 Vancomycin-, zwei Tobramycin- und eine Ciprofloxacintherapie. Von den Vancomycintherapien waren hier 4 Dosierungen in keiner Leitlinie zu finden (vgl. Abb. 4.5.2.3.).

Auf der Station für Stammzelltransplantation setzten sich die zwei Therapien des Bereiches von **130,1 - 150%** aus einer Vancomycintherapie und einer Moxifloxacintherapie zusammen. Hier wurde die Therapie mit Moxifloxacin nicht gemäß einer Leitlinie durchgeführt (vgl. Abb. 4.5.2.3.). Sie überstieg die Dosierungsempfehlung um 33,4% mit einer Tagesdosis von 170 mg. Die Indikation der Therapie war „Fieber in Neutropenie“.

Auf der Station für Stammzelltransplantation wurden in dem Bereich von **170,1 - 190%** eine Vancomycintherapie durchgeführt, welche außerhalb der Leitlinien lag (vgl. Abb. 4.5.2.3.). Die Dosis wurde mit einer Tagesdosis von 580mg um 71,8% überdosiert. Diese Therapie wurde unter der Indikation Sepsis durchgeführt.

## 4.6 Mikrobiologie und Resistenzsituation

Während der Datenakquise wurden die in Kapitel 3.1.2. beschriebenen Daten erfasst, welche auch die mikrobiologischen Ergebnisse beinhalteten. Aufgrund der aktuell im Fokus stehenden Resistenzsituation wurden diese Ergebnisse hier auch kurz zusammengefasst. Insgesamt wurden 622 mikrobiologische Untersuchungen in dem beschriebenen Zeitraum durchgeführt. Davon wurden 32 Ergebnisse ausgeschlossen, da sich diese auf virale Infektionen, bzw. Pilze beziehen und aus diesem Grund nicht relevant für diese Studie waren. Des Weiteren sind diese Untersuchungen nicht im hauseigenen Labor durchgeführt worden.

Die verbleibenden 585 Ergebnisse bestanden zu 261 aus Abstrichen, 243 Blutkulturen, 62 Urinkulturen und 19 Kulturen aus anderen Patientenmaterialien.

Auf den chirurgischen Stationen wurden 28 Blutkulturen (BK) eingesendet. Von diesen 28 BK blieben 26 Steril (92,8%) während in zwei BK von Patienten Erreger nachgewiesen werden konnten. In einem Fall wurden Koagulase negative Staphylokokken nachgewiesen (3,6% der BK auf den chirurgischen Stationen) und in einem anderen Fall wurden Viridans-Streptokokken (3,6%) nachgewiesen.

Zudem wurden auf den chirurgischen Stationen 192 Abstriche entnommen, von denen 60 (31,3%) steril blieben. In 30 Kulturen (15,6%) wurden Koagulase-negative Staphylokokken, in 22 Kulturen (11,5%) *Staphylococcus aureus* und in 19 Kulturen *E. coli* (9,9%) nachgewiesen. 13 Kulturen (6,8%) beinhalteten *viridans-Streptokokken*, 8 Abstriche (4,2%) *Bacteroides fragilis*, 7 (3,6%) *Streptococcus spp.*, 6 (3,1%) *Enterobacter cloacae complex*, 5 (2,6%) *Moxarella catarrhalis*, 4 (2%) *Enterococcus spp.* und 3 (2%) *Pseudomonas spp.*. In jeweils 2 Abstrichen (1%) wurden die Erreger *Acinetobacter spp.*, *Bacteroides the.*, *Haemophilus influenzae*, *Prevotella spp.* und *Veillonella spp.* nachgewiesen. Mit jeweils einem positiven Abstrich (1%) wurden die Erreger *Bacteroides spp.*, *Citrobacter spp.*, *Corynebacterium spp.*, *Klebsiella pneumoniae* und *Oligella urethralis* nachgewiesen.

Des Weiteren wurden auf den chirurgischen Stationen 55 Urinkulturen angelegt, von denen 33 (60%) steril blieben und in 6 (10%) *Enterokokken*, in 5 (9%) *E. coli* und in 4 (8%) *Koagulase-negative Staphylokokken* nachgewiesen werden konnten. Weiterhin wurden in 3 Kulturen (5%) *Klebsiellen* und in jeweils einer Kultur *Corynebacterium spp.*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Streptococcus pyogenes* nachgewiesen wurden.

Zu den weiteren Materialien welche auf Erreger überprüft wurden zählten 6 Stuhlproben, von denen jeweils eine (17%) positiv auf *Clostridium difficile* und eine positiv auf *E. coli* getestet wurden. Außerdem wurden in einer Aszitespunktion *Koagulase negative Staphylokokken* und in einem weiteren Punktet *Haemophilus influenzae* nachgewiesen. Weitere Materialien aus Liquor und Pleurapunktionen erbrachten keine Ergebnisse.

Der Einfachheit halber wurden hier die blutkulturellen Ergebnisse der onkologischen Station und der Station für Stammzelltransplantation zusammengefasst. Von 215 eingesendeten Blutkulturen blieben 90,7% (195 Blutkulturen) steril. In insgesamt 20 Blutkulturen (9,3%) wurden Erreger nachgewiesen. Davon wurde in jeweils 3 Blutkulturen (1,39%) *Streptococcus viridans*, *Staphylokokkus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae* und *Pseudomonas aeruginosa* nachgewiesen. In jeweils 2 BK (0,93%) wurden *E. coli* und *Citrobacter spp.* nachgewiesen. Jeweils in einer BK (0,47%) wurden *Haemophilus parainfluenzae*, *Enterococcus faecium*, *Paenibacillus spp.* und *Staphylokokkus warneri* nachgewiesen.

Von 44 Abstrichen auf der onkologischen Station blieben 22 steril, während in 10 Kulturen (23%) *Koagulase negative Staphylokokken* und in 6 (14%) *E. coli* nachgewiesen werden konnten. Des Weiteren konnte in 2 Abstrichen (5%) *Staphylococcus aureus* und in jeweils einem Abstrich (2%) *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Streptococcus pyogenes* nachgewiesen werden. Des Weiteren wurden in 2 Stuhlproben (67%) *Clostridium difficile* nachgewiesen, in einer Urinprobe (17%) *Enterococcus faecium* und in einer Sputumprobe (50%) *Streptococcus agalactiae*.

Von 24 Abstrichen, welche auf der Stammzelltransplantationseinheit durchgeführt wurden blieben 7 steril (29%), während in 9 (38%) *Koagulase negative Staphylokokken*, in 3 (13%) *E. coli*, und in jeweils einer (4%) *Enterobacter cloacae complex*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* und *Viridans-Streptokokken* nachgewiesen werden konnten. Zusätzlich wurde in der einzigen Urinprobe (100%) *E. coli* und in der einzigen Stuhlprobe (100%) *Clostridium difficile* nachgewiesen.

## 4.6.1 Spektrum der bakteriellen Erreger

### 4.6.1.1 Übersicht der Erreger

Die 225 positiven mikrobiologischen Ergebnisse unterteilten sich in 131 Gram-positive Erreger (58,2%) und 94 Gram-negative Erreger (41,8%).

Die Gram-positiven Erreger bestanden zu 26,2% (59 Kulturen) aus *koagulase-negativen Staphylokokken*, zu 11,1% (25 Kulturen) aus *Staphylococcus aureus*, zu 8,0% (18 Kulturen) aus *Streptococcus viridans*, zu 5,3% (12 Kulturen) aus *Enterococcus spp.*, zu 3,1% (7 Kulturen) aus *Streptococcus pyogenes* und zu 4,4% (10 Kulturen) aus Anderen

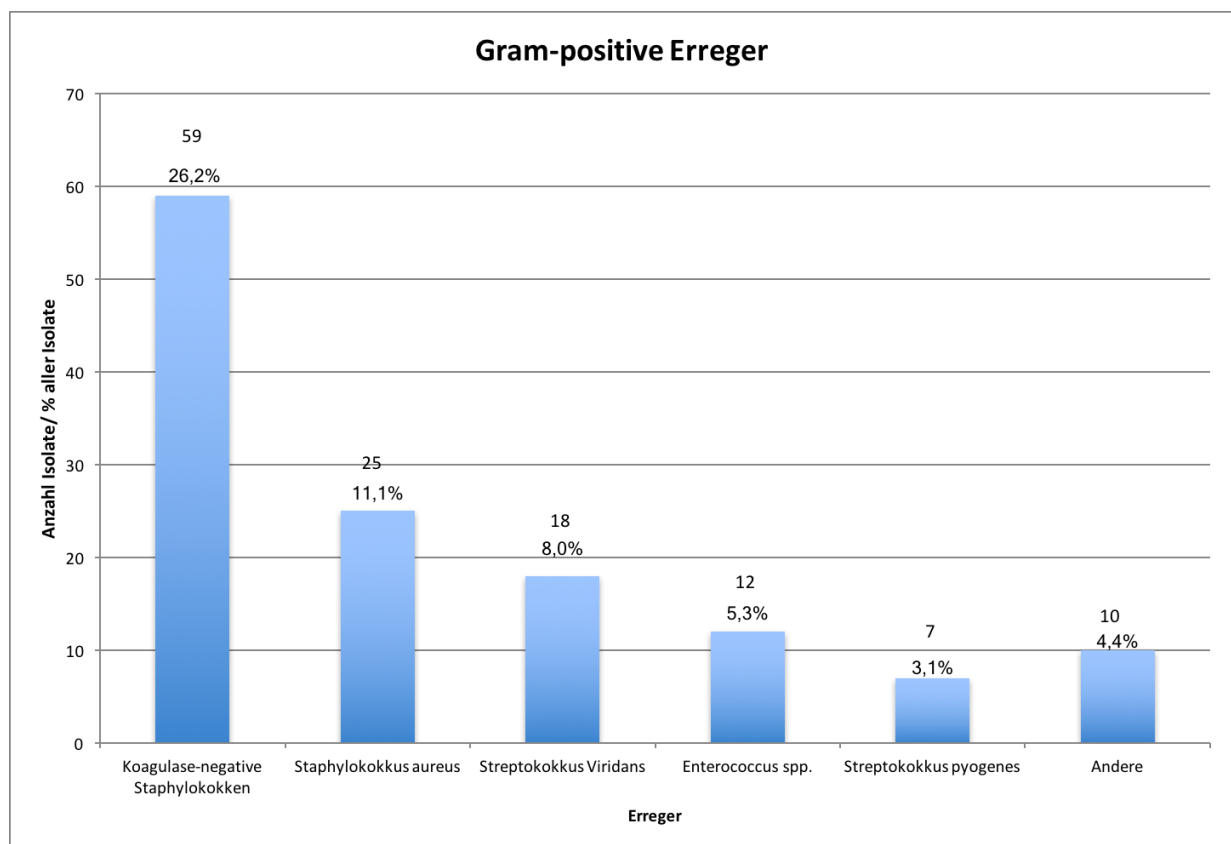


Abb. 4.6.1.1.1.: Gram-positive Erreger

Gram-positiven Erregern zusammen (vgl. Abb. 4.6.1.1.1.).

Zusammengefasst setzten sich die Gram-negativen Erreger zusammen aus 16,4% (37 Kulturen) *E. coli*, 4,9% (11 Kulturen) *Bacteroides spp.*, 4,0% (9 Kulturen) *Pseudomonas spp.*, 3,6% (8 Kulturen) *Klebsiella spp.*, 3,1% (7 Kulturen) *Enterobacter cloacae complex*, 2,7% (6 Kulturen) *Moraxella catarrhalis*, 2,2% (5 Kulturen) *Haemophilus spp.* und Andere mit 4,9% (11 Kulturen) (vgl. Abb. 4.6.1.1.2.).

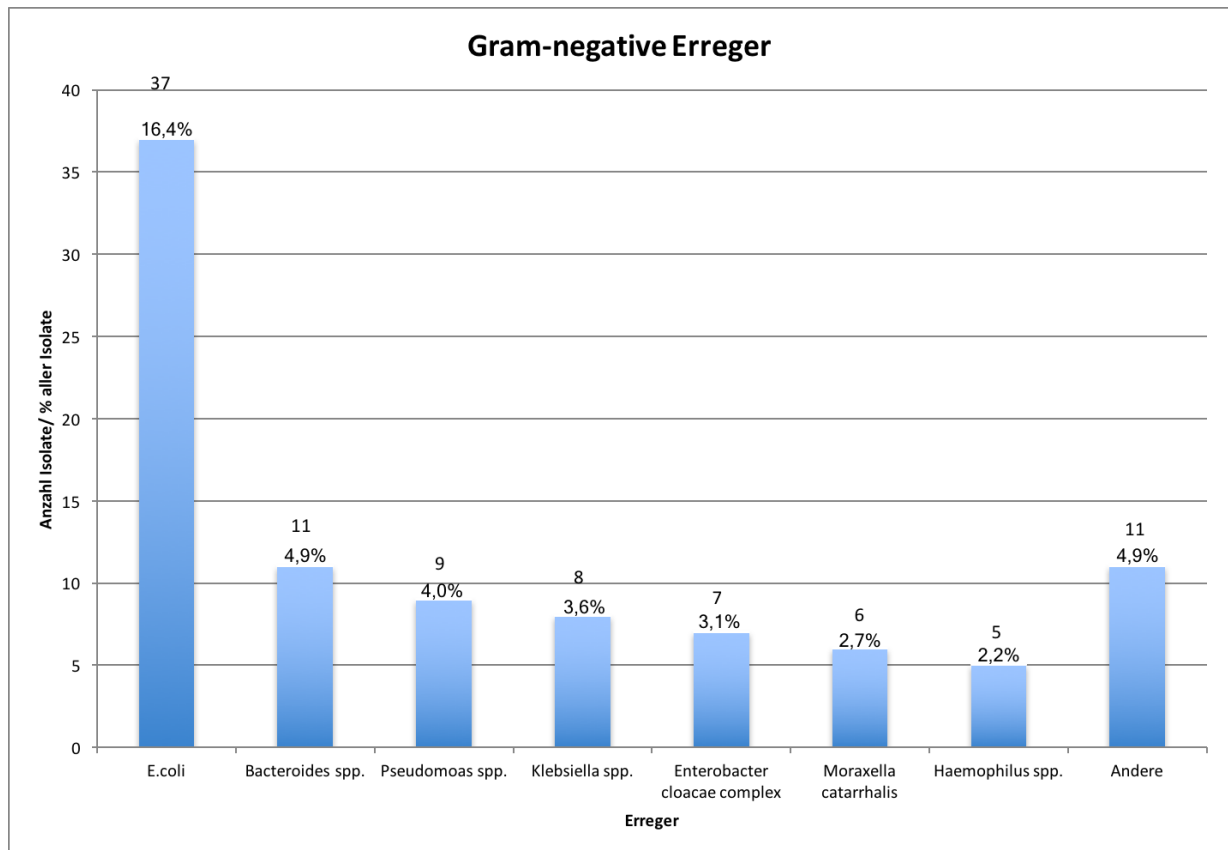


Abb. 4.6.1.1.2.: Gram-negative Erreger

#### **4.6.1.2 Resistenzsituation bakterieller Erreger in der pädiatrischen Chirurgie**

Um eine repräsentativere Aussage über die Resistenzsituation der Erreger auf den untersuchten Stationen treffen zu können, wurde der Zeitraum der untersuchten mikrobiologischen Ergebnisse auf 12 Monate ausgeweitet. In der pädiatrischen Chirurgie wurden in dem untersuchten Zeitraum mikrobiologisch 10 verschiedene Gram-negative und 7 Gram-positive Erregerspezies nachgewiesen, welche anhand der Anzahl der Isolate für eine repräsentative Aussage ausreichten. Die Erreger wurden auf Resistenzen gegenüber Antibiotika getestet und ihre Sensibilität in Prozent von der Gesamtmenge der getesteten Erreger angegeben und farblich kodiert. So zeigt die grüne Farbe an, dass  $\geq 70\%$  der sensibel gegenüber dem Wirkstoff sind. Gelb zeigt an, dass 30-69% und Rot, dass  $< 30\%$  der Erreger sensibel gegenüber dem Wirkstoff sind.

##### **4.6.1.2.1 Gram-negative Erreger Chirurgie**

In diesem Abschnitt werden nur die relevantesten Ergebnisse gesondert dargestellt. Die einzelnen Resistenzen können der Tabelle 4.6.1.2. entnommen werden.

Die nachgewiesenen *E. coli* Erreger mit *ESBL* wiesen diverse Resistenzen auf und zeigten sich lediglich gegen die Carbapeneme (Ertapenem, Imipenem und Meropenem) sowie Nitrofurantoin zu 100% sensibel, während 88% der Erreger gegen Gentamicin, 50% gegen Levofloxacin und Ciprofloxacin und 31% gegenüber Cotrimoxazol sensibel waren. Der Erreger *K. oxytoca* zeigte erwartungsgemäß eine vollständige Resistenz gegenüber Ampicillin sowie eine 71%ige Resistenz gegenüber Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam, Cefpodoxim, Cefuroxim-Axetil und Piperazillin/Tazobactam.

Der Erreger *E. cloacae* 2-MRGN besaß noch 100%ige Sensibilitäten gegenüber Carbapenemen, Ciprofloxacin, Levofloxacin, Cotrimoxazol und Gentamicin, während dieser gegen die restlichen getesteten Substanzen resistent war. *E. cloacae* complex zeigte im Vergleich zu *E. cloacae* 2-MRGN keine Resistenzen gegenüber Cefotaxim, Ceftazidim, Ceftriaxon und Piperazillin/Tazobactam, allerdings lag die Sensibilität gegenüber Gentamicin bei 89%.

Der Erreger *P. aeruginosa* 4-MRGN zeigte lediglich 100%ige Sensibilitäten gegenüber Colistin und Tobramycin, während gegen Amikacin eine Sensibilität von 13% verblieb. Im Vergleich wies *P. aeruginosa* nur gegen Aztreonam eine Resistenz auf und *P. aeruginosa* gegen Ceftazidim, Meropenem, Piperazillin/Tazobactam, Piperacillin und Aztreonam

komplette Resistenzen, bei 20%iger Sensibilität auf Ciprofloxacin und 60%iger auf Cefepim. (vgl. Abb. 4.6.1.2.).

#### **4.6.1.2.2 Gram-positive Erreger Chirurgie**

Eine 20%ige Sensibilität des Erregers *S. aureus* zeigte sich gegenüber dem Wirkstoff Penicillin. Weiterhin waren 80% des Erregers sensibel auf Cotrimoxazol, 88% sensibel auf Erythromycin, 89% sensibel auf Tetracyclin, 93% sensibel auf Rifampicin und Clindamycin, 95% sensibel auf Tobramycin und Levofloxacin, 96% sensibel auf Fusidinsäure, 99% auf Fosfomycin und auf alle anderen getesteten Wirkstoffe zu 100% sensibel.

Der Erreger *MRSA* zeigte komplette Resistenzen gegenüber den Wirkstoffen Penicillin, Oxacillin, eine 50%ige Sensibilität auf Tetracyclin und Clindamycin sowie eine 75%ige Sensibilität auf Tobramycin, Gentamycin, Moxifloxacin, Levofloxacin, Erythromycin und Cotrimoxazol, sowie vollständig erhaltene Sensibilität auf alle anderen getesteten antibiotischen Wirkstoffe.

Der Erreger *S. epidermidis* wies gegen die Wirkstoffe Nitrofurantoin, Tigecyclin, Linezolid und Vancomycin eine 100%ige Sensibilität auf, während der Wirkstoff Rifampicin eine Sensibilität von 94% aufwies und gegen Cotrimoxazol eine Sensibilität von 83%. Des Weiteren zeigte sich gegenüber Tetracyclin eine Sensibilität von 61%, gegen Fusidinsäure 56%, gegen Fosfomycin, Clindamycin und Teicoplanin 50%, gegen Erythromycin 44%, gegen Gentamycin 39% und gegen Levofloxacin, Moxifloxacin und Tobramycin 33%. Gegen Oxacillin besaß *S. epidermidis* eine Sensibilität von 11%.

Der Erreger *E. faecalis* zeigte einzig und allein eine 0%ige Sensibilität gegenüber Cotrimoxazol. *E. faecium* zeigte zusätzlich zur vollständigen Resistenz gegenüber Cotrimoxazol noch komplette Resistenzen auf die Wirkstoffe Ampicillin und Ampicillin/Sulbactam und Imipenem bei ansonsten vollständig erhaltener Sensibilität gegenüber den restlichen getesteten Wirkstoffen (vgl. Abb. 4.6.1.2.)

	E. coli	E. coli ESBL	K. oxytoca	Proteus mirabilis	E. cloacae 2-MRGN	E. cloacae complex	P. aeruginosa 4-MRGN	P. aeruginosa Normal	P. aeruginosa 3-MRGN	H. influenza	Strep. Pyogenes	Strep. Anginosus	S. aureus	MRSA	S. epidermidis	E. faecalis	E. faecium
Isolat-Zahl	39	20	7	11	4	9	8	16	4	7	15	12	89	18	18	7	7
Amox/Clavulans.	78	0	71	73	0	0				29		67					
Ampicillin	63	0	0	64	0	0				29		83				100	0
Amp/Sulbactam	78	0	71	73	0	0										100	0
Cefotaxim	100	0	100	82	0	100				100		92					
Cefpodoxim	95	0	71	82	0	0											
Ceftazidim	100	0	100	82	0	100	0	100	0								
Ceftriaxon	100	0	100	82	0	100											
Cefuroxim										29		100					
Cefuroxim-Axetil	90	0	71	82	0	0											
Ciprofloxacin	93	50	100	100	100	100	0	100	20	86							
Cotrimoxazol	83	31	100	64	100	100					87	17	80	75	83	0	0
Ertapenem	100	100	100	100	100	100											
Erythromycin											100	17	88	75	44		
Imipenem	100	100	100	73	100	100	0	100								100	0
Levofloxacin	93	50	100	100	100	100					93		95	75	33		
Meropenem	100	100	100	100	100	100	0	100	0	100							
Moxifloxacin													95	75	33		
Penicillin											100	58	20	0			
Pip/Tazo	98	0	71	82	0	100	0	100	0	29							
Amikacin							13	100	100								
Cefaclor										29		67					
Colistin							100	100	100								
Fosfomycin													99	100	50		
Gentamicin	100	88	100	100	100	89	0	100	100				100	75	39		
Nitrofurantoin	100	100											100	100	100	100	
Oxacillin													100	0	11		
Piperacillin							0	100	0				100	100	100	100	100
Tigecyclin													95	75	33		
Tobramycin							100	100	100				93	50	50		
Clindamycin											100	75	93	50	50		
Linezolid											100		100	100	100	100	100
Rifampicin													93	100	94		
Tetracyclin											93		89	50	61		
Aztreonam							0	0	0								
Cefepim							0	100	60								
Vancomycin											100	92	100	100	100	100	100
Fusidinsäure													96	100	56		
Mupirocin													100	100			
Teicoplanin													100	100	50	100	100
< 30%																	
30%-69%																	
≥ 70%																	

Abb. 4.6.1.2.: Resistenzen Chirurgie



#### **4.6.1.3 Resistenzsituation bakterieller Erreger in der pädiatrischen Onkologie und auf der Stammzelltransplantationsstation**

In der pädiatrischen Onkologie und der Station für Stammzelltransplantation wurden in den mikrobiologischen Untersuchungen 4 verschiedene Gram-negative und 5 Gram-positive Erreger nachgewiesen, welche quantitativ für eine Aussage auf ihre antibiotische Resistenzen ausreichten. Es wurden zwar deutlich mehr Erreger nachgewiesen, welche jedoch aufgrund der schieren Anzahl nicht repräsentativ sind und hier nicht aufgezählt werden.

##### **4.6.1.3.1 Gram-negative Erreger**

Der Erreger *E. coli* zeigte 39% Sensibilität gegenüber Ampicillin, sowie 50% Sensibilität gegenüber den Wirkstoffen Amoxicillin/Clavulansäure. und Ampicillin/Sulbactam., sowie 67% Sensibilität auf Piperazillin/Tazobactam. Auf die Fluoroquinolone Ciprofloxacin, Levofloxacin und Moxifloxacin zeigte der Erreger eine 89%ige Sensibilität. Die weiteren Wirkstoffe besaßen eine 100%ige Wirksamkeit gegen *E. coli*. Der Erreger *K. oxytoca* wies eine Resistenz gegen Ampicillin auf, während er auf Cotrimoxazol in 67% der Fälle sensibel reagierte. Gegenüber den 5 Antibiotika Amoxicillin/Clavulansäure, Ampicillin/Sulbactam, Cefuroxim, Cefuroxim-Axetil und Piperazillin/Tazobactam wies *K. oxytoca* eine 78%ige Sensibilität auf, gegenüber Cefpodoxim eine 89%ige und gegen die restlichen getesteten Substanzen eine komplette Sensibilität. Wie auch *K. oxytoca* zeigte sich *K. pneumoniae* resistent gegen Ampicillin, sowie zu 17% sensibel gegen Cefuroxim-Axetil und zu 25% gegen Amoxicillin/Clavulansäure., Ampicillin/Sulbactam und Piperazillin/Tazobactam. Des Weiteren besaß *K. pneumoniae* eine 50%ige Sensibilität gegenüber den Fluorochionolonen Cipro-, Levo- und Moxifloxacin. Gegenüber Cotrimoxazol und Ceftazidim war der Erreger zu 75% sensibel, gegen Cefotaxim und Ceftriaxon zu 83% und gegenüber Imipenem und Meropenem zu 92%. Nur gegen Gentamicin bestand eine 100%ige Sensibilität seitens *K. pneumoniae*. Der Erreger *P. aeruginosa* besaß eine komplette Resistenz gegen Aztreonam, eine 87%ige Sensibilität gegenüber Piperazillin/Tazobactam bei sonst 100%igen Sensibilitäten auf die restlichen getesteten Antibiotika (Vgl. Abb. 4.6.1.3.).

##### **4.6.1.3.2 Gram-positive Erreger**

Der Erreger *B. casei* wurde auf die Sensibilität von 22 Antibiotika getestet. Es zeigte sich eine komplette Resistenz gegenüber 12 Wirkstoffen, während sich bei 10 eine 100%ige Sensibilität zeigte. Der Erreger *S. mitis* wies eine 100%ige Sensibilität gegenüber Vancomycin und eine 75%ige Sensibilität gegenüber Ampicillin, Cefotaxim, Ceftriaxon,

Penicillin und Clindamycin auf. Auf das Antibiotikum Penicillin zeigte sich der Erreger *S. aureus* zu 55% sensibel, während er auf Cotrimoxazol, Erythromycin, Levofloxacin, Moxifloxacin und Clindamycin über eine 82%ige Sensibilität verfügte. Gegen die restlichen 11 Antibiotika besaß *S. aureus* eine 100%ige Sensibilität. Der Erreger *MRSA* zeigte sich vollständig resistent gegen Cotrimoxazol, Penicillin und Oxacillin, jedoch 100% sensibel gegen die restlichen getesteten Wirkstoffe. *S. epidermidis* besaß bei 11 der getesteten 16 Wirkstoffe Resistenzen. Eine 15%ige Sensibilität besaß er gegen Erythromycin und Oxacillin, zu 20% gegen Cotrimoxazol und zu 25% gegen Tetracyclin. Des Weiteren lag gegen Tobramycin eine 30%ige Sensibilität vor, gegen Levofloxacin, Moxifloxacin und Clindamycin eine 35%ige, sowie eine 40%ige gegen Gentamicin, eine 50%ige gegen Fosfomycin und eine 75%ige gegen Teicoplanin. Die 100%ig sensiblen Wirkstoffe umfassten Nitrofurantoin, Tigecyclin, Linezolid, Rifampicin und Vancomycin (vgl. Abb. 4.6.1.3.).

	E. coli	K. oxytoca	K. pneumoniae	P. aeruginosa Normal	B. casei	S. mitis	S. aureus	MRSA	S. epidermidis
Isolat-Zahl	18	9	12	15	4	4	11	5	20
Amox/Clavulans.	50	78	25		0				
Ampicillin	39	0	0		0	75			
Amp/Sulbactam	50	78	25						
Cefotaxim	100	100	83		0	75			
Cefpodoxim	100	89	67						
Ceftazidim	100	100	75	100					
Ceftriaxon	100	100	83		0	75			
Cefuroxim	100	78			100				
Cefuroxim-Axetil	100	78	17						
Ciprofloxacin	89	100	50	100	100				
Cotrimoxazol	56	67	75		0		82	0	20
Ertapenem		100							
Erythromycin					100		82	100	15
Imipenem	100	100	92	100					
Levofloxacin	89	100	50				82	100	35
Meropenem	100	100	92	100	100				
Moxifloxacin	89	100	50		100		82	100	35
Penicillin					0	75	55	0	
Pip/Tazo	67	78	25	87	0				
Amikacin				100					
Amoxicillin					0				
Colistin				100	0				
Fosfomycin							100	100	50
Gentamicin	94	100	100	100			100	100	40
Nitrofurantoin	100						100	100	100
Oxacillin					0		100	0	15
Piperacillin					0				
Tigecyclin					100		100	100	100
Tobramycin				100			100	100	30
Clindamycin					100	75	82	100	35
Linezolid					100		100	100	100
Rifampicin					100		100	100	100
Tetracyclin							100	100	25
Aztreonam				0					
Cefepim					0				
Vancomycin					100	100	100	100	100
Teicoplanin							100	100	75
< 30%									
30%-69%									
≥ 70%									

Abb. 4.6.1.3.: Resistenzen Onkologie

#### 4.6.1.4 Erregerspektrum bei febrilen neutropenen Patienten

Bei insgesamt 114 Fällen von Fieber in Neutropenie bei 65 Patienten wurde durch Blutkulturen nach einem Erreger gesucht. Unter den Antibiotikatherapien, welche mit der Indikation Fieber in Neutropenie durchgeführt wurden sind 265 mikrobiologische Untersuchungen durchgeführt worden. Davon blieben 218 steril ohne einen Erregernachweis, während in 42 Kulturen ein Erreger nachgewiesen wurde und in 5 Fällen keine Kulturen angefertigt wurden. Die Erreger in den positiven Kulturen bestanden aus Gram-negativen Bakterien und Gram-positiven Bakterien (Abb. 4.6.1.5.1. & Tab. 4.6.1.5.2.).

Erreger	Kein Nachweis	positiver Erregernachweis
Steril	218	-
Gram-negativ	-	24
Gram-positiv	-	18

Tab. 4.6.1.5.1.: Erregereinteilung FIN

#### 4.6.1.4.1 Erregerspektrum

Die Gram-negativen Erreger machten 57%, bzw. 24 der positiven Blut-Kulturen aus. Sie setzen sich zusammen aus 11,9% (5 Fälle) *E. coli*, 9,5% (4 Fälle) *Pseudomonas aeruginosa*, 7,1% (3 Fälle) *Enterococcus faecium*, 7,1% (3 Fälle) *ESBL* anderer Art, sowohl *Enterobacter cloacae complex* als auch *Klebsiella pneumoniae* mit 4,8% (je 2 Fälle). Mit jeweils 2,4% (1 Fall) Anteil umfassten *Acinetobacter spp.*, *E. coli (ESBL)*, *Haemophilus influenzae*, *Haemophilus parainfluenzae*, und *Moraxella catarrhalis* die letzten 12% der Gram-negativen Erreger (vgl. Abb. 4.6.1.5.2.).

#### 4.6.1.4.2 Gram-positive Erreger

Mit 18 positiven Blutkulturen machten die Gram-positiven Erreger 43% aus. Diese setzen sich zusammen aus 31% (13 Fälle) *Koagulase-negative Staphylokokken*, 4,8% (2 Fälle) *Staphylococcus aureus*, und zu jeweils 2,4% (1 Fall) die Erreger *Paenibacillus spp.*, *Streptococcus viridans* und *Clostridium difficile* (Abb. 4.6.1.5.2.).

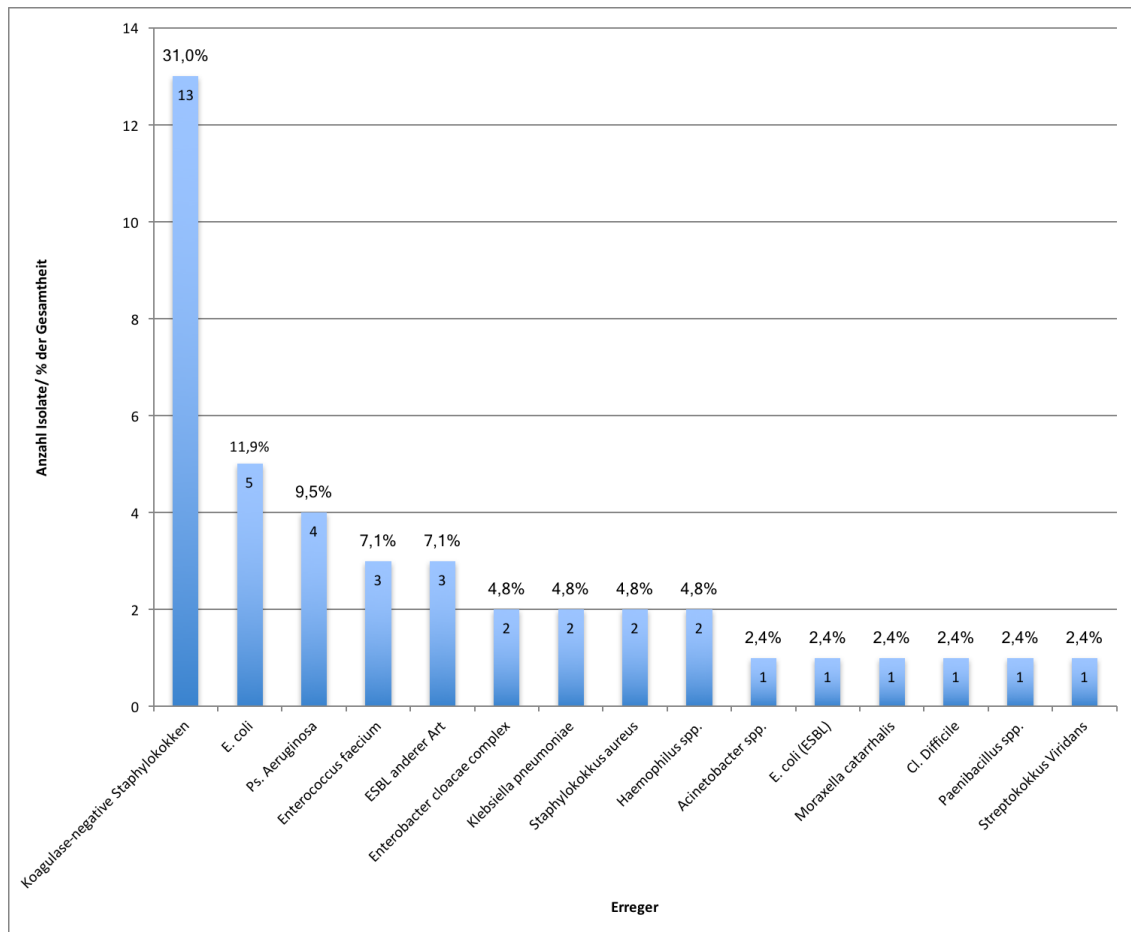


Abb. 4.6.1.5.2.: Verteilung der Erreger in positiven Patientenkulturen bei FiN

## **5 Diskussion**

Die vorliegende Arbeit untersuchte den Verbrauch von Antibiotika auf vier pädiatrischen Stationen in einem Krankenhaus der pädiatrischen Maximalversorgung nach einer Intervention durch die Implementierung eines ABS-Programmes.

Diese Intervention wurde im Januar 2015 eingeführt und anschließend auf vier allgemeinpädiatrischen Stationen durch Kreitmeyr et al. evaluiert (64). Die Ergebnisse von Kreitmeyr et al. wurden mit denen dieser Studie verglichen um Rückschlüsse auf Abweichung der Dosierungsgenauigkeit und Verordnungsmengen von anerkannten Dosierungsleitlinien zu ziehen. Die Adhärenz der hausinternen Dosierungsleitlinie zur Therapie von Fieber in Neutropenie wurde darüber hinaus für die onkologischen Patienten eruiert.

Abschließend wurde ein Erregerprofil aus mikrobiologischen Ergebnissen erstellt, um die Resistenzsituation der Abteilungen zu beurteilen.

### **5.1 Diskussion der Methoden**

In der vorliegenden Arbeit wurde der systemische Antibiotikaverbrauch quantitativ und qualitativ auf zwei kinderchirurgischen Stationen, einer kideronkologischen Station und einer Stammzelltransplantationseinheit untersucht.

Die Studie war als deskriptive Beobachtungsstudie konzipiert, welche prospektiv erfasst und retrospektiv ausgewertet wurde. Im Gegensatz zu einer Fallkontrollstudie zeigt diese Beobachtungsstudie nur die Auswirkungen der Intervention auf, ohne diese mit preinterventionellen Daten zu vergleichen.

Gegenüber einer Fallkontrollstudie konnte diese Beobachtungsstudie jedoch in einem kürzeren Zeitraum sehr viele Daten erfassen, schneller eventuelle Probleme aufdecken und zur Verbesserung des ABS-Programms beisteuern. Des Weiteren sind retrospektive Studien ethisch weitestgehend bedenkenlos und kostengünstig durchführbar, denn Patientendaten wurden zu jedem Zeitpunkt der Studie anonymisiert und die Behandlungskosten der Patienten mussten nicht getragen werden.

Der Vergleich mit der Studie von Kreitmeyr et al., welche in demselben Krankenhaus durchgeführt wurde, lag nahe. Methodisch unterscheidete diese sich allerdings im Aufbau.

Es wurden zwei Untersuchungszeiträume untersucht, pre- und postinterventionell bei Einführung eines ABS, während in dieser Studie nur ein postinterventioneller Zeitraum untersucht wurde. Die Interventionen bestanden dabei aus einem Maßnahmenbündel, welches wöchentliche infektiologische Visiten auf den Stationen (prospective-audit-with-feedback), einen telefonischen Konsiliardienst sowie interne Antibiotika-Leitlinien beinhaltete. Des Weiteren wurden unterschiedliche Patientengruppen untersucht, in dieser Studie auf chirurgischen und hämato-onkologischen Stationen gegenüber allgemeinpädiatrischer Stationen. Die Struktur der Datenerhebung war weitestgehend gleich, da eine identische Excel Eingabemaske verwendet wurde. Unterschiede waren hier, dass der Leitlinien-Fokus nicht auf CAP (community acquired pneumonia), sondern auf FiN lag. Es wurde daher in dieser Studie das Erfüllen der laborchemischen Kriterien der Neutropenie überprüft, während Kreitmeyr et al. Kriterien der CAP überprüften [57]. Zusätzlich wurden im Falle einer FiN Therapie auch Antimykotika dokumentiert.

Während Kreitmeyr et al. Patienten mit chronischen Erkrankungen exkludierte, wurden in dieser Studie nur Patienten mit Nieren- und/oder Leberinsuffizienz exkludiert sowie infektions-prophylaktische Therapien.

Aufgrund des singulären Zeitraums der Datensammlung wurden in dieser Studie keine statistischen Testverfahren durchgeführt da die Fragestellung dies nicht erforderte.

## 5.2 Diskussion der Ergebnisse

### 5.2.1 Studienpopulation

Die Anzahl der Patienten, welche im Studienzeitraum Antibiotika verordnet bekamen, belief sich auf 265. Die Differenz zur Tabelle 5.2.1. ergibt sich durch einzelne Patienten, welche im Studienzeitraum sowohl in der onkologischen als auch in der chirurgischen Abteilung antibiotisch behandelt wurden. Im Vergleich dazu untersuchten Kreitmeyr et al. 263 Patienten.

	<b>Patienten Chirurgie n=201</b>	<b>Patienten Onkologie n=63</b>	<b>Patienten LaF n=18</b>	<b>Patienten Allgemeinpädiatrie n=263</b>
<b>Weiblich /männlich (%)</b>	70 (34,8) / 131 (65,2)	24 (38,1) / 39 (61,9)	7 (38,9) / 11 (61,1)	112 (42,7) / 151 (57,3)
<b>Aufenthaltsdauer in Tagen, Median (Range)</b>	6 (1-62)	6 (1-69)	36 (2-77)	6 (2-123)
<b>Körpergewicht in kg, Median (Range)</b>	15 (3-99,7)	17,6 (6,5-88)	15,3 (4,3-52,1)	15,5 (2,7-120)
<b>Körpergröße in cm, Median (Range)</b>	97 (33-185) <sup>a</sup>	107 (64-170) <sup>b</sup>	136,5 (81-162) <sup>c</sup>	100 (36,5-193) <sup>d</sup>
<b>Alter in Jahren, Median (Range)</b>	3,8 (4 Tage-20)	4,98 (0,45- 18,67)	4,2 (0,2-20,2)	3,6 (1 Tag-30,5)

Daten fehlen für <sup>a</sup> 84, <sup>b</sup> 34, <sup>c</sup> 7 und <sup>d</sup> 27 Patienten

Tab. 5.2.1.: Vergleich von Patientendaten der verschiedenen Bereiche

### 5.2.2 Verordnungshäufigkeit

Insgesamt zeigt sich beim Vergleich des Antibiotikaverbrauches zwischen kinderchirurgischer, kideronkologischer, Stammzelltransplantation und allgemeinpädiatrischer Abteilung im Haunerschen Kinderklinikum ein Mehrverbrauch von Antibiotika in der Chirurgie mit 582,5 DoT/1000 PT, der Onkologie mit 642,3 DoT/1000 PT und Stammzelltransplantationseinheit mit 946,9 DoT/1000 PT gegenüber der Allgemeinpädiatrie mit 432,9 DoT/1000 PT (siehe Tab. 4.3.5.5.). Prozentual ergibt sich in der Kinderchirurgie somit eine Mehrverordnung von 35%, in der Kinderonkologie von 48% und auf der Stammzelltransplantationseinheit von 118% (siehe Tab. 4.3.5.5.).



## Cephalosporine

So wurden auf den **chirurgischen Stationen** mit 217,7 DoT/1000 PT (37,4%) Cephalosporine der 2. und 3. Generation am häufigsten verordnet. Auf der **onkologischen Station und der Station für Stammzelltransplantation** lag der Verbrauch hier bei 31,15 DoT/1000 PT (4,9%), bzw. 8,05 DoT/1000 PT (0,9%). Im Vergleich lag auf den **allgemeinpädiatrischen Stationen** der Verbrauch von Cephalosporinen bei 103,9 DoT/1000 PT (24%) (siehe Tab. 4.3.5.5.) [57].

In der Studie von Versporten et al., aus dem Jahr 2016, zeigte sich in 6 westeuropäischen Ländern (48 Krankenhäusern), dass der Verbrauch von Cephalosporinen bei 19,4% vom Gesamtverbrauch lag [7]. Die Studie von Dalton et al. dokumentierte hinsichtlich der 2. und 3. Generations-Cephalosporine einen Verbrauch von 110,5 DoT/1000 PT im letzten Jahr der 4 Jahre andauernden Datensammlung [71]. Des Weiteren zeigte sich in der Studie von Levy et al. ein Cephalosporin-Verbrauch von 235,8 DoT/1000 PT im Jahr 2010 [72]. Insgesamt zeigte sich damit, dass der Cephalosporin-Verbrauch in der Chirurgie am höchsten lag (im Bereich zwischen dem was Dalton [71] und Levy [72] berichten), was wahrscheinlich an der perioperativen Prophylaxe sowie *S. aureus* Infektionen (z.B. bei Abszessen und postoperativen Wundinfektionen) lag. Vergleichsweise hoch (vergleichbar mit den Daten von Dalton [71]) erschien auch der Verbrauch in der Allgemein-Pädiatrie, wo hier wahrscheinlich Pneumonien und ebenfalls Haut-Weichteil-Infektionen oft mit Cephalosporinen behandelt wurden. Der vergleichsweise geringe Verbrauch von Cephalosporinen in der Onkologie lag wahrscheinlich darin begründet, dass diese Substanzklasse bei typischen Indikationen in der Onkologie nicht in den lokalen Therapieempfehlungen der Haunerschen Kinderklinik aufgeführt wurde, sondern durch Breitspektrum-Penicilline und Carbapeneme ersetzt wurde.

## Penicilline

Auf der **onkologischen Station** wurden mit 285 DoT/1000 DT (44,4%) Penicilline am häufigsten eingesetzt, sowie auch auf der **Station für Stammzelltransplantation** mit 334,9 DoT/1000 PT (35,4%). In der **kinderchirurgischen Abteilung** lag der Verbrauch von Penicillinen mit 168,3 DoT/1000 PT (28,9%) lediglich auf dem zweiten Rang. Auf den **allgemeinpädiatrischen Stationen** wurden an erster Stelle mit 187,6 DoT/1000PT (43,3%) Penicilline verordnet (siehe Tab. 4.3.5.5.) [57].

Im westeuropäischen Vergleich mit der Studie von Versporten et al. zeigte sich ein etwas verminderter Verbrauch von Penicillinen mit 23,8% [7]. Dalton et al. registrierten in 2014 für Penicilline einen Verbrauch von 171,6 DoT/1000 PT [71]. Für das Jahr 2010 wurde von Levy et al. ein Penicillin Verbrauch von 151,7 DoT/1000 PT dokumentiert [72]. Insgesamt zeigt sich hier, dass der Penicillin-Verbrauch auf der Station für Stammzelltransplantation am höchsten lag, über dem Bereich der Daten von Dalton [71] und Levy [72], welcher sich auf die Behandlung von Fieber in Neutropenie zurückführen lässt. Auch der Penicillin-Verbrauch auf der onkologischen Station übertraf die Daten von Dalton und Levy deutlich, hier wurde auch hauptsächlich mit der Indikation Fieber in Neutropenie behandelt. Der Penicillin-Verbrauch der chirurgischen Abteilung zeigte sich hier zwischen dem Bereich der Daten von Dalton und Levy, hauptsächlich mit Indikationen der PAP (bei Patienten mit onkologischer oder besonders schwerwiegender Diagnose) sowie vereinzelt Fieber in Neutropenie oder Harnwegsinfekte. Der Verbrauch auf der Allgemein-Pädiatrie lag etwas höher im Vergleich mit den Daten von Dalton und Levy, jedoch deutlich niedriger im Vergleich mit der onkologischen Station. Ursächlich für den deutlich erhöhten Verbrauch sowohl in der onkologischen Abteilung als auch auf der Stammzelltransplantationsstation war wahrscheinlich die lokale Leitlinie zur Behandlung von Fieber in Neutropenie.

## **Carbapeneme**

Hinsichtlich des Verbrauches von Meropenem ließ sich im Vergleich zu den **allgemeinpädiatrischen Stationen**, 30,1 DoT/1000 PT (6,9%), ein deutlicher Mehrverbrauch darstellen: Während in der **Kinderchirurgie** mit 48,1 DoT/1000 PT (8,3%) nur minimal mehr verbraucht wurde, war der Anteil des Verbrauches auf der **kinderonkologischen Station** mit 112,67 DoT/1000 PT (17,5%) und auf der **Station für Stammzelltransplantation** mit 202,9 DoT/1000 PT (21,4%) beträchtlich erhöht (vgl. Tab. 4.2.1.1.).

Der Meropenemverbrauch in Westeuropa lag mit 4,6% am gesamten Antibiotikaverbrauch etwas unter dem der Allgemeinpädiatrie [7]. Mit 17,6 DoT/1000 PT lag der Verbrauch in dem kanadischen Alberta Children's Hospital im Vergleich sehr niedrig [71] und wurde nur durch die Daten der Studie von Levy et al. mit 14,3 DoT/1000 PT unterschritten [72]. Dieser erhöhte Verbrauch auf der Kinderonkologie und Stammzelltransplantationseinheit ließ sich hauptsächlich mit der Nutzung von Meropenem in der FiN-Leitlinie zu erklären. Des Weiteren war auch der Einfluss von Patienten aus Hochrisikoländern und die damit

vermehrt auftretende Kolonisation mit MRGN ein Faktor der zunehmenden Verordnung von Meropenem [57].

## Vancomycin

Mit Bezug auf Vancomycin ließ sich ein deutlich erhöhter Verbrauch auf der **onkologischen Station** mit 152,6 DoT/1000 PT (23,8%) und der **Stammzelltransplantationseinheit** mit 248 DoT/1000 PT (26,2%) veranschaulichen. Im Vergleich lagen **Kinderchirurgie** mit 23,4 DoT/1000 PT (4%) und die **allgemeinpädiatrische Abteilung** mit 26,3 DoT/1000 PT (6,1%) deutlich unter diesen Werten. Mit 53,4 DoT/1000 PT lagen die Verbrauchsdaten von Dalton et al. deutlich über der allgemeinpädiatrischen und kinderchirurgischen Abteilung [71]. Versporten et al. lagen mit 4,8% Vancomycin am Gesamtverbrauch jedoch nur knapp über dem der Kinderchirurgie dieser Studie [7]. Die Studie von Levy et al. hat speziell den Vancomycinverbrauch im Detail untersucht und es zeigte sich auf der Kinderonkologie ein Verbrauch von 168,2 DoT/1000 PT [72]. Dieser Mehrverbrauch ließ sich wiederum wieder auf die Therapieleitlinie von FiN zurückführen, welche auch Vancomycin einschloss.

## Quinolone

Eine weitere Substanzklasse der Antibiotika, welche durch Kreitmeyr et al. untersucht wurde, sind die Fluoroquinolone. Der Fluoroquinolonverbrauch lag auf der **onkologischen Station** bei 13 DoT/1000 PT, auf der **Stammzelltransplantationseinheit** bei 56,4 DoT/1000 PT, in der **Kinderchirurgie** bei 21 DoT/1000 PT, während in der **allgemeinpädiatrischen Abteilung** 12,8 DoT/1000 PT verbraucht wurden. Hier standen im Vergleich 11,1 DoT/1000 PT in der Studie von Levy et al. im Jahr 2010 [72], 2,1% am Gesamtverbrauch in Westeuropa aus der Studie Versporten et al. [7] und 23,2 DoT/1000 PT gemessen von Dalton et al. [71]. Obwohl diese Substanz zusammen mit drittgenerations Cephalosporinen mit einem signifikant vermehrtem Auftreten von Clostridium Difficile Infektionen assoziiert war [73, 74] und des Weiteren durch diese Substanzen eine Entwicklung von Resistenzen durch Selektion gefördert wurde, speziell MRSA, VRE und ESBL [74, 75], zeigt sich im Vergleich auf der Stammzelltransplantationseinheit ein erhöhter Verbrauch. Dies lässt sich jedoch damit erklären, dass wenige schwer kranke Kinder auf dieser Station versorgt werden, was dazu führt, dass die DoT/1000 PT ansteigt.

Die Einführung eines ABS-Programmes in der Haunerschen Kinderklinik durch Hübner et al. führte zu einer reduzierten Verordnung von Fluoroquinolonen und von dritt-Generations Cephalosporinen von 59,9% und 22,3% [57].

Sowohl in dieser Studie als auch in der von Kreitmeyr et al. durchgeführten Untersuchung wurden keine Therapien mit dem Wirkstoff Teicoplanin durchgeführt. Im Vergleich zu diesen Ergebnissen zeichnet sich der Teicoplaninverbrauch nach Versporten et al. in Westeuropa mit einem Anteil von 2,9% am gesamten Antibiotikaverbrauch ab [7]. Dies lässt sich auf die Studie von Hübner et al. zurückführen, welche in 2013 diesen Wirkstoff als Reservesubstanz kennzeichnete und nur bei spezieller Indikation und Rücksprache mit dem ABS-Team verordnet werden durfte [76].

### **5.2.3 Therapielänge in LoT**

Zur besseren Vergleichbarkeit des Antibiotikaverbrauches wurde zusätzlich zu den DoT auch die Length of Therapy (LoT) ermittelt. Diese Einheit wurde erstmals von Polk et al. eingeführt, um über ergänzende Informationen bei Mehrfachgabe von Antibiotika zu verfügen [77]. In dieser Studie lag der Antibiotikaverbrauch in LoT mit 426,7 LoT/1000 PT (Chirurgie), 363,4 LoT/1000 PT (Intern 3) und 647 LoT/1000 PT (LaF) zum Teil deutlich über den Ergebnissen von Kreitmeyr et al. mit 348,3 LoT/1000 PT [57]. Der hohe Verbrauch auf der Stammzelltransplantationseinheit lag primär am Patientenkontext, welches aufgrund eines komprimierten Immunsystems durch Infektionen rasch vital gefährdet und deshalb auf die frühzeitige Gabe von Antibiotika angewiesen war. Der um 4,2% höhere Verbrauch auf der onkologischen Station im Vergleich zu den allgemeinpädiatrischen Stationen von Kreitmeyr et al. ließe sich auch mit den häufig immunsupprimierten Patienten erklären. Die um 18,4% erhöhte LoT der Chirurgie ließ sich vor allem auf die PAP zurückführen, welche 54,5% der LoT ausmachten. Hier kann ein Vergleich mit der oben genannten Studie von Polk et al. angestellt werden, welche den antibakteriellen Substanzverbrauch in 70 US-Amerikanischen akademischen Medizinentren im Jahr 2009 gemessen hat [77]. Zwar bezog sich diese Studie auf Daten aus der Erwachsenenmedizin, ist jedoch bis zu diesem Zeitpunkt die einzige Studie, welche die LoT miterfasst hat. Im direkten Vergleich lag dort die Allgemeinchirurgie mit 631 LoT/1000 PT deutlich über den von uns erfassten Werten für die pädiatrische Chirurgie. In der selben Arbeit wurde in der internistischen Onkologie bei Erwachsenen mit 528 DoT/1000 PD und bei der Knochenmarkstransplantation mit 760 LoT/1000 PT [77] deutlich höhere Verbräuche erfasst. Offenbar zeigte sich hier insgesamt eine

zurückhaltende Gabe von bestimmten Antibiotikawirkstoffen in der Pädiatrie (beispielsweise von Fluoroquinolonen).

#### **5.2.4 Abweichung von Therapieleitlinien**

Die Abweichungen von hausinternen Dosierungsleitlinien waren in der chirurgischen Abteilung am offensichtlichsten. Hier zeigten sich substanzübergreifend Überdosierungen in 5,4 % der Verordnungen. Demgegenüber waren in 19,5% der Verordnungen die Substanzen unterdosiert. Die Studie von Ekins-Daukes et al. aus dem Jahr 2003 hatte mit 19,2% Unterdosierungen ein vergleichbares Ergebnis gezeigt [78]. Es lässt sich daraus herleiten, dass lediglich 75,1% der Verordnungen im Bereich der Dosierungsleitlinien lag.

Der Vergleich mit Ergebnissen aus der onkologischen Abteilung, zeigte, dass tendenziell eher unterdosiert als überdosiert wurde. Insgesamt konnten hier Überdosierungen in 4,2% und Unterdosierungen in 6,8% der Verordnungen beobachtet werden. Auf der Stammzelltransplantationseinheit zeigten sich 2,1% Überdosierungen und 9,3% Unterdosierungen. Diese Ergebnisse entsprachen denen aus der Studie von Kreitmeyr et al., in welcher es in 4,3% zu Überdosierungen in der preinterventionellen Phase kam bei gleichzeitig 16,9% Unterdosierungen [57].

Die Problematik der Unterdosierung bestand, sowohl in dieser Studie als auch in vorangegangenen Studien, in der Ausbildung von antibiotischen Resistenzen seitens der Erreger. Guillemot et al. untersuchten die Verbindung zwischen Trägern von Penicillin resistenten *Streptococcus pneumoniae* und vorangegangener  $\beta$ -lactam Antibiotika Gabe. Diese Studie zeigte, dass sowohl eine niedrige Dosierung, als auch eine lange Behandlung mit  $\beta$ -lactam Antibiotika ein erhöhtes Risiko einer Trägerschaft mit Penicillin resistenten *Streptococcus pneumoniae* bei Kindern nach sich zog [79]. Weiterhin zeigte sich in der Studie von Schrag et al., dass kurze, hochdosierte Therapien mit Amoxicillin das Risiko einer Resistenz von Pneumokokken Trägerschaft in der Nachbehandlung verminderten [80]. In die gleiche Richtung weist die Arbeit von Ekins-Daukes, die zeigte, dass niedrige Dosierungen von Antibiotika bei Patienten im Alter von 5 bis 11 Jahren zu einer Erhöhung der gesamten Antibiotikatherapien des Folgejahres führten. [78] .

#### **5.2.5 Erregerprofil und Resistenzsituation**

Zusätzlich zum Verbrauch von Antibiotika wurden auch die Erreger erfasst und mikrobiologische Untersuchungsergebnisse aus dem Zeitraum vom 12.10.2015 bis zum 11.10.2016 hinsichtlich der Resistenzlage ausgewertet. Diese Auswertung zeigte, dass die getesteten Gram-negativen Erreger alle mindestens eine Resistenz vorwiesen. Unter den Gram-positiven Erregern zeigten sich meist ein oder mehrere Bakterienstämme mit 100%iger Sensibilität auf die getesteten Antibiotika.

In dem 2016 von der Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie veröffentlichtem Bericht, GERMAP 2015, wird seit 2008 die Resistenzsituation in der Human- und Veterinärmedizin festgehalten. Die in diesem Bericht erfassten Daten bezüglich Resistenzen in der Pädiatrie zeigten, dass *E. coli* in 38,7% der Fälle resistent gegenüber Ampicillin war. Resistenzen gegenüber Piperazillin/Tazobactam (5,2%) und den Cephalosporinen Cefuroxim und Cefotaxim lagen mit 5,9% bzw. 3,9% deutlich niedriger. Gegen die Wirkstoffe Ciprofloxacin und Gentamicin lag eine ähnlich niedrige Resistenzrate vor mit 4,5% bzw. 3,3% während sich gegenüber Cotrimoxazol die Resistenzrate mit 20,5% zwischen Ampicillin und den restlichen Wirkstoffen bewegte [5].

Der von dem European Center for Disease Control (ECDC) veröffentlichte „Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network“ fasst antibiotische Resistenzen, geordnet nach Ländern, im Europäischen Vergleich zusammen. Dieser Report beschränkt sich allerdings auf die Resistenzen der Gram-negativen Erreger *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Acinetobacter species*, sowie auf die Gram-positiven Erreger *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* und *Enterococcus faecium*. Des Weiteren ist diese Übersicht von allen mikrobiologischen Ergebnissen zwar nicht spezifisch für die Pädiatrie, jedoch zeigte sie die Daten für Deutschland einzeln an. Die Resistenzdaten von *E. coli* und *K. pneumoniae* aus unserer Studie wiesen beispielsweise im Vergleich mit dem Report der ECDC eine insgesamt niedrigere Resistenz auf.

Hinsichtlich Aminopenicillinen wiesen die Daten des Surveillance Report eine Resistenz von *E. coli* gegenüber 49,3% auf, während unsere Studie eine Resistenzrate von 63,5% (Chirurgie, errechnet aus *E. coli* und *E. coli ESBL*) bzw. 53,7% (Onkologie, nur *E. coli*) aufwies. Gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation zeigte sich hier im Vergleich eine Resistenz von 11,5% im Vergleich zu 50% (Chirurgie, *E. coli* und *E. coli ESBL*) bzw. 100% (Onkologie, *E. coli*). Vergleichbar war die Resistenz gegenüber Aminoglykosiden mit 7,1%

vs. 6% (beide Abteilungen). Die Daten bezüglich Carbapeneme stimmten mit unserer Studie überein, da die Resistenzen bei <0,1% vs. 0% lagen.

Die Resistenzen von *K. pneumoniae* lagen gegenüber Fluoroquinolonen bei 12,2% (ECDC) vs. 50% (Onkologie) deutlich auseinander. Hinsichtlich 3. Generations Cephalosporinen lagen die Resistenzen bei 13,7% (ECDC) vs. 19,7% (Onkologie) hier wesentlich dichter beieinander. Die Aminoglykoside wiesen Resistenzen von 7,8% (ECDC) vs. 0% (Onkologie) auf während *K. pneumoniae* gegen Carbapeneme in 0,5% (ECDC) vs. 8% (Onkologie) aufwiesen. Die größere Abweichung der Resistenzdaten war wahrscheinlich auch darauf zurückzuführen, dass in dieser Studie beispielsweise *E. coli* und *E. coli ESBL* unterschieden wurden, wohingegen dies im Report der ECDC nicht der Fall war, sowie auf die Unterschiede in der Patientenpopulation [81]. Die Vergleichbarkeit zwischen dem Report und dieser Studie ist deshalb eher begrenzt.

Die von Tamma et al. 2013 veröffentlichte Studie untersuchte die antimikrobielle Empfindlichkeit von Erregern aus 55 US-Amerikanischen pädiatrischen Gesundheitseinrichtungen aus den Jahren 2011 und 2012 [82]. Aus dem Vergleich mit dieser Studie ging hervor, dass beispielsweise *E. coli* hinsichtlich der Sensibilität gegenüber Ampicillin/Sulbactam (58,6% Tamma et al. vs. 58,5% Chirurgie/50% Onkologie), Gentamicin (92,6% vs. 97%/94%), Ciprofloxacin (89,7% vs. 82,25%/89%) und Mero-/Imipenem (99,6% vs. 100%/100%) weitestgehend Übereinstimmung bestand, jedoch selbige Erreger in unserer Studie deutlich resistenter gegen Ceftriaxon (96,4% vs. 75%/100%) und Piperazillin/Tazobactam (96,1% vs. 73,5%/67%) waren [82]. Hinsichtlich gram-positiver Erreger lässt sich anhand des Erregers *S. aureus* darstellen, dass hier zwar gegenüber Cotrimoxazol eine verminderte Sensitivität bestand (97,6% vs. 79%/61,5%), jedoch gegenüber Clindamycin eine erhöhte (78,8% vs. 84,4%/91%), während die Sensitivitäten gegenüber Oxacillin (50,5% vs. 50%/50%), Vancomycin (100% vs. 100%/100%) und Linezolid (99,9% vs. 100%/100%) weitestgehend übereinstimmend waren [82].

Die Studie von Hui-Min et al. aus dem Jahr 2018 untersuchte über einen Zeitraum von 5 Jahren die Verteilung und antibiotische Resistenzen von Erregern von pädiatrischen Patienten, welche in das Shenmu Klinikum (Provinz Shaanxi, China) eingewiesen wurden [83]. Das Spektrum der Erreger, welche auf Resistenzen getestet wurden, umfasste 4 gram-positive und 5 gram-negative Erreger. Die gram-positiven Erreger bestanden aus *S. aureus*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Streptococcus pyogenes* und *Streptococcus*

*pneumoniae*. Die Studie von Hui-Min et al. wies unter den Gram-positiven Erregern deutlich mehr Resistenzen gegen Antibiotika auf als die Erreger in unserer Studie [83]. Beispielsweise wies *S. aureus* gegen 10 von 15 der getesteten Wirkstoffe eine Resistenz von über 80% auf [83]. In der Kinderchirurgie und Kinderonkologie des Haunerschen Kinderkrankenhauses wies der Erreger *S. aureus* bei dem Wirkstoff Penicillin eine Sensitivität von 20% (Chirurgie) bzw. 55% (Onkologie) auf. Gegenüber Oxacillin wies *S. aureus* eine Sensitivität von 100% (beide Abteilungen) und gegenüber Cotrimoxazol eine Sensitivität von 80% (Chirurgie) bzw. 82% (Onkologie) auf (Vgl. Abb. 4.6.1.2./ Abb.4.6.1.3.). Die Sensitivität von *MRSA* lagen gegenüber Penicillin und Oxacillin bei 0% (beide Abteilungen) und gegenüber Cotrimoxazol bei 75% (Chirurgie) bzw. 0% (Onkologie).

Die von Hui-Min et al. untersuchten Gram-negativen Erreger umfassten *E. coli*, *Kl. pneumoniae*, *Acinetobacter spp.*, *Pseudomonas aeruginosa* und *Enterobacter cloacae*. Auch zeigte sich die Problematik, dass keine Unterscheidung zwischen ESBL-bildenden und nicht ESBL-bildenden Erregern durchgeführt wurde [83]. Es zeigte sich jedoch auch ohne diese Unterscheidung, dass bei Vergleich der Ergebnisse eine geringere Resistenz in unserer Studie gezeigt werden konnte.

Diese Ergebnisse zeigten, dass speziell die Gram-negativen Erreger häufig gegenüber verschiedenen Antibiotika Resistenzen ausgebildet haben, vor allem Erreger mit *ESBL* bzw. *MRGN*. Dies ist als sehr beunruhigend einzustufen, da sich eine Behandlung von Patienten mit solchen multipel resistenten Erregern mitunter sehr schwierig gestalten kann. Im Vergleich mit Hui Min et al. zeigte sich jedoch, dass die Resistenzentwicklung in Deutschland durchaus zugenommen hat. So waren Isolate von *Pseudomonas aeruginosa* 4-*MRGN* aus Kulturen von der Kinderchirurgie lediglich gegenüber Tobramycin und Colistin vollständig sensibel und nur zu 13% sensibel auf Amikacin. Die Behandlung mit diesen Wirkstoffen sei jedoch aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, sowohl Ototoxizität als auch Nephrotoxizität und Neurotoxizität, nur in Einzelfällen durchzuführen [21, 84].



## 6 Zusammenfassung und Ausblick

Das Hauptthema dieser Studie war den Antibiotikaverbrauch nach Implementierung eines Maßnahmenbündels in verschiedenen pädiatrischen Abteilungen zu erfassen und Unterschiede zu veranschaulichen.

Die sogenannten ABS-Programme sollen die Anwendung von Antibiotika effektiver und sicherer gestalten, indem Dosierungen optimiert, wirkungsvolle Substanzen eingesetzt und Erregerresistenzen vermindert werden. Diese Studie zeigte den Antibiotikaverbrauch auf zwei kinderchirurgischen, einer kinderonkologischen Station und einer Stammzelltransplantationseinheit hinsichtlich qualitativer und quantitativer Aspekte.

Ziel dieser Studie war es, den aktuellen Stand des Antibiotikaverbrauches auf den untersuchten Stationen zu erfassen und zu analysieren.

Es handelte sich bei dieser Studie um eine retrospektive Auswertung von Daten, welche im Zeitraum vom 12.10.15 bis zum 14.04.16 auf den o.g. Stationen des Haunerschen Kinderspitals der LMU München prospektiv erfasst wurden. Medizinische Daten wurden täglich auf den Stationen gesammelt und hinsichtlich Art und Dosis von Antibiotikum, Indikation der Therapie sowie Adhärenz an Dosierungsleitlinien ausgewertet. Weiterhin wurden nachträglich mikrobiologische Daten bezüglich der Resistenz von Erregern gegenüber Antibiotika ausgewertet. Die mikrobiologischen Daten wurden aus der Datenbank der Mikrobiologie des Haunerschen Kinderspitals für den Zeitraum vom 12.10.2015 bis zum 11.10.2016 entnommen. Der Zeitraum wurde hier erweitert um ein signifikantes Ergebnis zu erhalten.

Der Antibiotikaverbrauch von 265 Patienten auf vier Stationen, wurde in dieser Studie untersucht. Nach Ausschluss von 1018 antibiotischen Behandlungstagen wurden insgesamt 3584 antibiotische Behandlungstage nach Dosis, DoT und LoT analysiert (Abb. 3.1.1.). Hinsichtlich einer Leitlinienadhärenz wurden 730 Therapien untersucht, nachdem 160 Therapien ausgeschlossen wurden (Abb. 3.1.1.). Im Vergleich mit den Daten von Kreitmeyr et al., welche 265 Patienten in derselben Klinik auf vier allgemeinpädiatrischen Stationen untersuchten, zeigte sich ein Mehrverbrauch auf den kinderchirurgischen Stationen von 35%, auf der kinderonkologischen Station von 48% und auf der Stammzelltransplantationseinheit von 118%.

Die Therapiedauer von Antibiotika betrug in der Chirurgie insgesamt 5,2 Tage (Bereich 1 - 35 Tage). In der Onkologie betrug diese mit 4,7 Tagen etwas weniger (Bereich 1 - 45

Tage) und auf der Stammzelltransplantationseinheit lag diese bei 7,8 Tagen (Bereich 1 - 38 Tage). Die verlängerte Therapiedauer mit Antibiotika auf der Stammzelltransplantationseinheit zeigte sich im Rahmen der Grunderkrankungen der Patienten. Die Unterschiede der Therapiedauer zwischen Kinderchirurgie und Kinderonkologie ließ sich am ehesten auf die gezieltere und genauere Antibiotikagabe in der onkologischen Abteilung im Rahmen der klar definierten Abläufe bei Fieber in Neutropenie zurückführen. Eine entsprechende Therapieleitlinie, beispielsweise für eine perioperative Antibiotikatherapie, könnte durch ggf. kürzere Behandlungszeiten und klar definierte Indikationen einen Beitrag zur verminderten antibiotischen Resistenzentwicklung, sowie Reduktion von Nebenwirkungen beitragen.

Besonders markant zeigten sich die Unterschiede hier aufgrund der eingeschränkten Immunsysteme der Patienten und der Notwendigkeit von antibiotischer Behandlung auf der onkologischen Station und auf der Stammzelltransplantationseinheit. Der jedoch hier im Vergleich als niedrig zu erachtende Mehrverbrauch auf den kinderchirurgischen Stationen sollte nicht verkannt werden.

Man sollte diese Ergebnisse vor dem Hintergrund betrachten, dass Daten aus verschiedenen Abteilungen einer Klinik der pädiatrischen Maximalversorgung bezüglich Quantität des Antibiotikaverbrauchs aufgrund von verschiedenen Indikationen nur schwer miteinander verglichen werden konnten. Diese Indikationen bestanden primär aus dem unterschiedlichen Patientenkollektiv. Patienten mit rezidivierenden Krankenhausaufenthalten, wie der Großteil der onkologischen Patienten, sind aufgrund antibiotischer Vorbehandlungen und Exposition gegenüber bereits resistenten Bakterienstämme im Krankenhaus deutlich erschwert zu behandeln. Dem gegenübergestellt ist ein Patient mit fehlenden Krankenhausaufenthalten, beispielsweise in der pädiatrischen Chirurgie, vermeintlich einfacher antibiotisch zu behandeln.

Eine weitere Kernaussage dieser Arbeit bestand in der Dokumentation der Leitlinienadhärenz in der Antibiotikatherapie. Speziell die Therapieleitlinie im Rahmen von „Fieber in Neutropenie“ wurde intensiv beschrieben und beobachtet, da diese Indikation zur antibiotischen Therapie auf den onkologischen Stationen mit 83% an erster Stelle stand. Die beschriebene Therapieleitlinie findet sich zudem im Anhang.

Hinsichtlich Abweichungen von Therapieleitlinien zeigte sich, dass auf den kinderchirurgischen Stationen 75,1% der Verordnungen eine Leitlinienadhärenz bezüglich

korrekter Antibiotikadosierungen aufwiesen. Auf der kideronkologischen Station befanden sich 89,2% der Verordnungen und auf der Stammzelltransplantationseinheit 88,6% innerhalb von mindestens einer Verordnungsleitlinie. Im Vergleich mit der Studie von Kreitmeyr et al. zeigten sich hier vor Einführung eines ABS-Programmes eine Leitlinienadhärenz von 78,8% während diese nach Implementierung auf 97,6% anstieg.

Im Umkehrschluss wurde in dieser Studie gezeigt, dass auf den chirurgischen Stationen in 24,9% die antibiotischen Therapien nicht leitliniengerecht durchgeführt wurden.

Hinsichtlich Antibiotikaresistenzen im Vergleich konnte in dieser Studie dargestellt werden, dass speziell Gram-negative Erreger häufiger gegenüber verschiedenen Antibiotika Resistenzen ausgebildet haben, vor allem Erreger mit *ESBL* bzw. *MGRN*. Dies ist als sehr beunruhigend einzustufen, da sich eine Behandlung von Patienten mit solchen multipel resistenten Erregern mitunter sehr schwierig gestalten kann. Die Behandlung mit sogenannten Reserve-Wirkstoffen sollte aufgrund von unerwünschten Arzneimittelwirkungen, sowie der Gefahr von einer Ausbildung weiterer Resistenzen nur in Einzelfällen durchgeführt werden.

Um es noch einmal klar herauszustellen: als Kernergebnis dieser Studie lässt sich erstens ein deutlicher Mehrverbrauch von Antibiotika auf den kinderchirurgischen Stationen von 35%, auf der kideronkologischen Station von 48% und auf der Stammzelltransplantationseinheit von 118% im Vergleich zu den allgemeinpädiatrischen Stationen feststellen. Als zweites Kernergebnis dieser Studie sollte die Leitlinienadhärenz bezüglich korrekter Antibiotikadosierungen festgehalten werden. In 24,9% der Fälle wurde diese Leitlinie auf den kinderchirurgischen Stationen nicht korrekt befolgt.

Auf Grundlage dieser Ergebnisse sollte in Zukunft eine noch gezieltere antibiotische Therapie ermöglicht werden. Diese sollte durch verschiedene Hilfestellungen erreicht werden. Einerseits sollte ein Team von fachlich ausgebildetem Personal möglichst jederzeit telefonisch erreichbar sein um Fragen bezüglich etwaiger antibiotischer Therapien zu beantworten. Eine Therapieleitlinie sollte des Weiteren über einen zentralen Server als Datei ständig zugriffsbereit sein oder als gedruckte Version für die ärztlichen Mitarbeiter und Mitarbeiterinnen zugänglich gemacht werden. Weiterhin sollten regelmäßige Fortbildungen zu neusten Studienergebnissen angeboten werden und eine möglichst rege Teilnahme erreicht werden.

Wie schon in der Studie von Hersh et al. gezeigt, führt die Etablierung von ABS-Programmen zu einer signifikanten Verminderung des Antibiotikaverbrauches in 8 von 9 pädiatrischen Krankenhäusern [85]. Um diese Rückgänge des Verbrauches von Antibiotika besser verstehen zu können, sind detailliertere Untersuchungen notwendig, welche einzelne Substanzen und die verbrauchten bzw. verabreichten Mengen dokumentieren. Dies kann ein Ansatz für optimierte Verordnung von Antibiotika sein und damit eine Verbesserung der Resistenzsituation ergeben. Die Verbesserung von Dokumentationsmöglichkeiten durch elektronische patientenbezogene Medikamentendokumentation, wie beispielsweise durch Dalton et al. durchgeführt, würde eine Vereinfachung der Datenakquise ermöglichen und bei Standardisierung, eine bessere Vergleichbarkeit schaffen [71].

Durch die Verwendung von DoT und LoT lassen sich Verbrauchsdaten von Antibiotika auch bei pädiatrischen Patienten sehr einfach vergleichen, sowohl auf Ebene von einzelnen Substanzen als auch von Substanzgruppen oder gesamten Fachabteilungen [77]. Zusätzlich lässt sich damit auch ein Vergleich von Daten zwischen Erwachsenen und pädiatrischen Patienten herstellen [60]. Dies ist sicherlich der größte Vorteil der Anwendung dieser metrischen Größen, die aus diesem Grund sowohl in pädiatrischen als auch in adulten Kliniken und Studien verwendet werden sollten. Des Weiteren lässt sich durch die beiden Größen DoT und LoT im Zusammenhang schnell eine Übersicht der kombinierten Antibiotikatherapien vom Klinik- bis zum Patientenlevel darstellen [60]. Aus diesen Informationen können dann weitere spezifische Interventionen zum rationalen Einsatz und zur gezielten Einsparung von Antibiotika abgeleitet werden.

Die, im Vergleich zu den restlichen bisher untersuchten Abteilungen, relativ erhöhten Antibiotikaverbrauchszahlen der pädiatrischen Chirurgie des Haunerschen Kinderklinikums bieten die Möglichkeit für weitere tiefer gehende Untersuchungen und die Planung konkreter Interventionen. Da sich spezifische Leitlinienentwicklungen in der Vergangenheit hier hauptsächlich auf allgemeine, bzw. onkologische pädiatrische Abteilungen beschränkten, ist eine Überarbeitung der Leitlinie zur PAP eine erste Möglichkeit den vermehrten Antibiotikaverbrauch zu vermindern. Weiterhin sollte die Möglichkeit exploriert werden, ein zu spätes Absetzen einer PAP durch eine automatische Stop-Anweisung zu erreichen, wie durch Di Pentema et al. und Levy et.al. beschrieben [72, 87].

Wichtige flankierende Maßnahmen zur Verbesserung der Resistenzsituation bestimmter Bakterien gegenüber antibiotischen Wirkstoffen sind die Einhaltung von aktuellen Hygienemaßnahmen sowie eine strengere Beachtung von aktuellen Therapieleitlinien. Andernfalls könnten sowohl Wirkstoffe aufgrund von zunehmenden Resistenzen und dadurch bedingte Wirkungslosigkeit schneller obsolet werden, als auch fakultativ pathogene Erreger gefährlicher, besonders für Patienten mit eingeschränktem oder funktionslosem Immunsystem.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass weitere Studien dieser Art dazu beitragen können, die Behandlung mit Antibiotika zu optimieren, Fehlerquellen darzustellen und so gegebenenfalls weitere Resistenzen zu vermeiden oder sogar bereits bestehende Resistenzen einzudämmen. Auch eine genaue Begründung der Abweichung von Behandlungsleitlinien wäre für eine zukünftige Studie ein wichtiger Punkt zur Optimierung der antibiotischen Patientenversorgung.

Diese Studie trug mit ihren Ergebnissen zu einer Optimierung der Antibiotika-Verordnungen bei. Weiterhin wurde das Sammeln weiterer Daten optimiert, mit dem Ziel, Folgestudien zu vereinfachen und dadurch das Wissen und Optimierung noch zu vergrößern.

## 7 Anhang

### 7.1 Abkürzungen

3-MRGN	multiresistente gramnegative Erreger, bei der noch eine von 4 Antibiotikagruppen wirksam ist
A.	Acinetobacter
AB	Antibiotikum, Medikament zur Behandlung bakterieller Infektionen
ABS	Antibiotic Stewardship
Antimykotika	Medikament zur Behandlung von Pilzinfektionen
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaft
AZ	Allgemeinzustand
BLI	Betalaktamaseinhibitoren
C.	Citrobacter
CRP	C-reaktives Protein
DDD	Daily Defined Dose
E. faecium	Enterococcus faecium
E. faecalis	Enterococcus faecalis
ED	Einzeldosis
ESBL	Extended-Spektrum-Betalaktamasen
E. coli	Escherichia coli
FIN	Fieber in Neutropenie
g	Gramm
H.	Haemophilus

h	Stunden
HD MTX	Highdose Methotrexat/ Hochkonzentriertes Methotrexat
K.	Klebsiella
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
M. luteus	Micrococcus luteus
mcr-1	mobilized colistin resistance
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylokokkus aureus
PAP	Perioperative Antibiotikaprophylaxe
PcP	Pneumocystis-carinii-Pneumonie
PT	Patiententage
RSV	Respiratory Syncytial Virus
S./Staph.	Staphylokokkus
spp.	Spezies
St.	Stenotrophomonas
VRE	Vancomycin-resistente Enterokokken

## 7.2 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abb. 1.1.: Anzahl Publikationen zum Thema „antibiotic resistance“	7
Abb. 3.1.1.: Patientengruppe	17
Abb. 3.2.1.: Beispiel einer Pivot-Tabelle	22
Tab. 4.1.: gesamtes Patientenkollektiv	24
Abb. 4.1.4.: Indikationen Chirurgie	26
Tab. 4.1.5.1.: Unterteilung der Cephalosporine auf der Chirurgie in % aller Chirurgischen DoT	26
Abb. 4.1.5.2.: Aufschlüsselung der Indikation PAP in der pädiatrischen Chirurgie	27
Abb. 4.1.5.3.: Aufschlüsselung der Indikation Weichteil-/Wundinfektion in der pädiatrischen Chirurgie	27
Abb. 4.2.2.: Indikationen onkologische Station	28
Abb. 4.2.5.2.: Aufschlüsselung der Indikation FiN auf der onkologischen Station	30
Abb. 4.3.4.: Indikationen Stammzelltransplantationseinheit	32
Abb. 4.3.5.2.: Aufschlüsselung der Indikation Sepsis auf der Station für Stammzelltransplantation	33
Tab. 4.3.5.3.: Unterteilung der Substanzen mit der Indikation FiN in % aller DoT auf der LaF	33
Abb. 4.3.5.1.: Aufschlüsselung der Indikation FiN auf der Station für Stammzelltransplantation	34
Tab. 4.3.5.4.: Unterteilung der Substanzen mit der Indikation Sepsis in % aller DoT auf der LaF	34
Tab. 4.3.5.5.: Therapiedauer in DoT	35
Tab. 4.3.5.6.: Gesamtdauer AB-Therapie	36
Tab. 4.3.5.7.: Gesamtdauer i.v. AB-Therapie	36
Tab. 4.3.5.8.: Gesamtdauer p.o. AB-Therapie	36
Tab. 4.4.1.1.: Kategorisierung der FiN-Daten	39
Tab. 4.4.1.3.: Gruppen FiN-Leitlinie	41
Abb. 4.4.1.1.: Übersicht zur FiN-Gruppen Einteilung	41
Abb. 4.4.1.2.: Übersicht zur FiN-Gruppen Einteilung	41
Abb. 4.5.2.1.: Dosierungen auf den chirurgischen Stationen	43
Abb. 4.5.2.2.: Dosierungen auf der onkologischen Station	44
Abb. 4.5.2.3.: Dosierungen auf der Stammzelltransplantationseinheit	45
Tab. 4.5.2.: Übersicht der Dosierungsergebnisse	45
Abb. 4.6.1.1.1.: Gram-positive Erreger	52
Abb. 4.6.1.1.2.: Gram-negative Erreger	53
Abb. 4.6.1.2.: Resistenzen Chirurgie	56
Abb. 4.6.1.3.: Resistenzen Onkologie	59
Tab. 4.6.1.5.1.: Erregereinteilung FIN	60
Abb. 4.6.1.5.2.: Verteilung der Erreger in positiven Patientenkulturen bei FiN	61
Tab. 5.2.1.: Vergleich von Patientendaten der verschiedenen Bereiche	64



## 7.3 Leitlinie Fieber in Neutropenie

Fieber in der Neutropenie - Station Intern 3 / LAF / OTK

Stand Februar 2016

Fieber $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	<p>Gilt für immunsupprimierte Patienten und Patienten unter Chemotherapie mit zentralvenösem Zugang (Hickman- oder Portkatheter). Eltern sollen sofort in die Klinik kommen wenn Temp. <math>\geq 38.5^{\circ}\text{C}</math> oder <math>2 \times &gt; 38.0^{\circ}\text{C}</math> in 1 h.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Vitalparameter, ggf. bei V/a Sepsis sofortige intensivmedizinische Behandlung einleiten, Volumengabe!</li> <li>- Umgehende stationäre Aufnahme ist obligat bei <math>&lt; 500/\mu</math> Granulozyten zur antimikrobiellen Therapie (auch ohne Fokus). Falls ambulante Therapie erwogen wird vorher RS Hintergrund. Patienten nach SZT mit zentr. Katheter und Fieber werden obligat aufgenommen.</li> <li>- BB+Diff, Elektrolyte, CrP, aerobe BK des zentralvenösen Zugangs (alle Schenkel), U-Stix &amp; Urinkultur wenn Mittelstrahlurin möglich, ggf. Aspergillus Ag.*</li> </ul> <p><u>ANTIBIOTISCHE THERAPIE:</u></p> <p>Antibiotische Therapie sofort nach Blutabnahme starten und nicht Diagnostik abwarten!</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- STUFE I: Piperacillin/Tazobactam <span style="float: right;"><math>&lt; 40 \text{ kg KG}</math> 300 (-400**) mg/kg in 3 (-4**) ED K.I. <math>&gt; 40 \text{ kg KG}</math> 3 (-4*) x 4 g K.I.</span></li> </ul> <p style="padding-left: 40px;">Nicht bei HD-MTX (<math>\geq 1\text{g}/\text{m}^2</math>), dann Cefprozid 100mg/kg/d /3ED K.I. Bei bekannter Besiedelung ESBL startet Stufe I mit Meropenem. Bei bekannter Besiedelung MRSA startet Stufe I mit PipTaz &amp; Vanco.</p> <p>Bei fehlender Entfieberung nach 48 - 72h:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- STUFE II: Vancomycin (zusätzlich zu PipTaz) <span style="float: right;">45 (-60*) mg/kg in 3 ED K.I. Spiegelkontrolle vor 3. Gabe</span></li> </ul> <p>Bei fehlender Entfieberung nach 72 - 96h:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- STUFE III: Meropenem (statt PipTaz) <span style="float: right;">60 - 100 mg/kg in 3 ED K.I. (max 3 x 2g K.I.)</span></li> </ul> <p>Bei fehlender Entfieberung nach &gt; 96h:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- STUFE IV: Caspofungin (zusätzlich ansetzen) <span style="float: right;">1.d 70 mg/m<sup>2</sup> K.I. 2.d 50 mg/m<sup>2</sup> in 1 ED K.I. (max. 70mg/d)</span></li> </ul> <p>Individuelle Therapiesteuerung durch onkologischen OA / Hintergrunddienst inklusive Infektiologisches Konsil.</p> <p><u>THERAPIESTEuerung:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Erweiterung/Umsetzung der antimikrobiellen, antimykotischen und antiviralen Therapie nach Erregernachweis, bzw. bei Keimnachweis Reduktion der Medikamentenkombination auf wirksame Substanzen nach Rücksprache onkologischer OA / Hintergrunddienst.</li> <li>- Keine antipyretische Therapie wenn Fieber eine Therapieeskalation bedeutet.</li> <li>- Nach 3 Tagen Vancomycin mit suffizientem Spiegel plus ausbleibende Wirksamkeit Absetzen erwägen.</li> <li>- Bei pos. Blutkultur aus Katheter: Taurolock / Kathetersanierung und Schenkelwechsel der AB.</li> <li>- Therapiedauer: Antibiotische Therapie absetzen bei &gt;24h kein Fieber, gutem AZ plus deutlicher Granulozytenregeneration (Anstieg um <math>\geq 100/\mu\text{l}/\text{d}</math> oder Absolutwert <math>&gt; 500/\mu\text{l}</math>) oder ausbleibenden Entzündungsparametern (<math>2 \times &gt; 48\text{h}</math>).</li> <li>- Absetzen der antibiotischen Therapie immer nach Rücksprache OA / Hintergrunddienst.</li> <li>- Bei pos. Blutkultur Dauer der antibiotischen Therapie min. 10-14 Tage. Kontrolle Blutkultur.</li> <li>- Tagesklinische Fortsetzung der iv antibiotischen Therapie möglich nach Entfieberung, gutem AZ und RS OA:</li> </ul> <div style="text-align: right; padding-right: 20px;"> <p>Ceftriaxon 1 x 80mg/kg K.I. (max. 1 x 2g KI) ***</p> <p>plus Levofloxacin 15-20mg/kg p.o. (max 2 x 500mg p.o.)</p> </div> <p>* bei Risikofaktoren wie z.B. AML, Z/n SZT, Z/n Aspergillose, Neutropenie <math>&gt; 10\text{d}</math>; ** lebensbedrohliche/schwere Infektionen (z.B. MRSA); *** Alternativ kann auch Ertapenem statt Ceftriaxon/Levofloxacin verwendet werden.</p>
------------------------------------	---

## **7.4 Danksagung**

Mein herzlichster Dank im Rahmen dieser Arbeit gilt:

Prof. Dr. Johannes Hübner für die Möglichkeit dieses Thema mit seiner Betreuung durchzuführen und die immer wieder motivierenden Gespräche.

Katharina Kreitmeyr für die fachliche und moralische Unterstützung während der Datensammlung und der Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Ich danke meiner gesamten Familie für Ihre Unterstützung.

Darüber hinaus danke ich Marilena Buchholz und Ute Weritz für die Minimierung der Rechtschreib- und Grammatikfehler sowie für moralischen Beistand.

## 7.5 Eidesstattliche Versicherung

Wilhelm Weritz, Caspar

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:  
„Eine qualitative und quantitative Analyse des  
Antibiotikaverbrauchs in der Kinderchirurgie, der Kinderonkologie sowie bei Kindern nach  
Stammzelltransplantation“

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe. Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Köln, 26.05.2020

Ort, Datum

Caspar Wilhelm Weritz

Unterschrift Doktorand

## 8 Bibliografie

1. U.S. Government, *The National Action Plan for Combating Antibiotic-Resistant Bacteria*, O.o. the White House, Editor. 2015. p. 62.
2. Fleming, A., *Penicillin: The Robert Campbell Oration*. The Ulster Medical Journal, 1944. **13**(2): p. 95-122.
3. Behnke, M., et al., *Nosocomial infection and antibiotic use: a second national prevalence study in Germany*. Dtsch Arztebl Int, 2013. **110**(38): p. 627-633.
4. Shively, N.R., et al., *Prevalence of Inappropriate Antibiotic Prescribing in Primary Care Clinics within a Veterans Affairs Health Care System*. Antimicrob Agents Chemother, 2018. **62**(8).
5. Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V., Freiburg, *GERMAP 2015*. 2015. **4**.: p. 3-158
6. Glaeske G, H.F., Koller D, Tholen K, Windt R, *Faktencheck Gesundheit – Antibiotika-Verordnungen bei Kindern – Erstellt im Auftrag der Bertelsmann Stiftung auf Basis von Daten der BARMER GEK*. 2012, Universität Bremen, Zentrum für Sozialpolitik (ZeS).  
Bertelsmann Stiftung 2012; Carl-Bertelsmann-Straße 256, 33311 Gütersloh.
7. Versporten, A., et al., *The Worldwide Antibiotic Resistance and Prescribing in European Children (ARPEC) point prevalence survey: developing hospital-quality indicators of antibiotic prescribing for children*. J Antimicrob Chemother, 2016. **71**(4): p. 1106-1117.
8. Rodriguez-Rojas, A., et al., *Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution*. Int J Med Microbiol, 2013. **303**(6-7): p. 293-297.
9. Bell, B.G., et al., *A systematic review and meta-analysis of the effects of antibiotic consumption on antibiotic resistance*. BMC Infect Dis, 2014. **14**: p. 13.
10. Andersson, D.I., *Improving predictions of the risk of resistance development against new and old antibiotics*. Clin Microbiol Infect, 2015. **21**(10): p. 894-898.
11. Vega, N.M. and J. Gore, *Collective antibiotic resistance: mechanisms and implications*. Curr Opin Microbiol, 2014. **21**: p. 28-34.
12. Chambers, H.F., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus. Mechanisms of resistance and implications for treatment*. Postgrad Med, 2001. **109**(2 Suppl): p. 43-50.
13. Miller, W.R., J.M. Munita, and C.A. Arias, *Mechanisms of antibiotic resistance in enterococci*. Expert Rev Anti Infect Ther, 2014. **12**(10): p. 1221-1236.
14. Griffiths AJF, M.J., Suzuki DT, et al., *An Introduction to Genetic Analysis*. Vol. 7th edition. 2000, New York: W. H. Freeman.
15. Köck, R., et al., *The epidemiology of methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA) in Germany*. Dtsch Arztebl Int, 2011. **108**(45): p. 761-767.

16. Köck, R., et al., *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA): burden of disease and control challenges in Europe*. Euro Surveill, 2010. **15**(41): p. 19688.
17. Gastmeier, P., et al., *[Nosocomial infections and infections with multidrug-resistant pathogens - frequency and mortality]*. Dtsch Med Wochenschr, 2016. **141**(6): p. 421-426.
18. Livermore, D.M., *Defining an extended-spectrum beta-lactamase*. Clin Microbiol Infect, 2008. **14 Suppl 1**: p. 3-10.
19. (RKI), R.K.I., *[Hygiene measures for infection or colonization with multidrug-resistant gram-negative bacilli. Commission recommendation for hospital hygiene and infection prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute (RKI)]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2012. **55**(10): p. 1311-1354.
20. Nation, R.L. and J. Li, *Colistin in the 21st century*. Curr Opin Infect Dis, 2009. **22**(6): p. 535-43.
21. Lim, L.M., et al., *Resurgence of colistin: a review of resistance, toxicity, pharmacodynamics, and dosing*. Pharmacotherapy, 2010. **30**(12): p. 1279-1291.
22. Falagas, M.E. and S.K. Kasiakou, *Toxicity of polymyxins: a systematic review of the evidence from old and recent studies*. Crit Care, 2006. **10**(1): p. R27.
23. Ordooei Javan, A., S. Shokouhi, and Z. Sahraei, *A review on colistin nephrotoxicity*. Eur J Clin Pharmacol, 2015. **71**(7): p. 801-810.
24. Couet, W., et al., *Colistin pharmacokinetics: the fog is lifting*. Clin Microbiol Infect, 2012. **18**(1): p. 30-39.
25. Liu, Y.Y., et al., *Emergence of plasmid-mediated colistin resistance mechanism MCR-1 in animals and human beings in China: a microbiological and molecular biological study*. Lancet Infect Dis, 2016. **16**(2): p. 161-168.
26. Arcilla, M.S., et al., *Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene*. Lancet Infect Dis, 2016. **16**(2): p. 147-149.
27. Olaitan, A.O., et al., *Dissemination of the mcr-1 colistin resistance gene*. Lancet Infect Dis, 2016. **16**(2): p. 147.
28. Falgenhauer, L., et al., *Colistin resistance gene mcr-1 in extended-spectrum beta-lactamase-producing and carbapenemase-producing Gram-negative bacteria in Germany*. Lancet Infect Dis, 2016. **16**(3): p. 282-283.
29. Mediavilla, J.R., et al., *Colistin- and Carbapenem-Resistant Escherichia coli Harboring mcr-1 and blaNDM-5, Causing a Complicated Urinary Tract Infection in a Patient from the United States*. MBio, 2016. **7**(4).
30. Spellberg, B., et al., *Trends in antimicrobial drug development: implications for the future*. Clin Infect Dis, 2004. **38**(9): p. 1279-1286.
31. Alekshun, M.N., *New advances in antibiotic development and discovery*. Expert Opin Investig Drugs, 2005. **14**(2): p. 117-134.
32. Gesundheit, B.f., *DART - Deutsche Antibiotika-Resistenzstrategie*. 2015.

33. AWMF, S3-Leitlinie  
*Strategien zur Sicherung rationaler Antibiotika-Anwendung im Krankenhaus*. 2013.
34. McGowan, J.E., Jr. and D.N. Gerding, *Does antibiotic restriction prevent resistance?* New Horiz, 1996. **4**(3): p. 370-376.
35. MacDougall, C. and R.E. Polk, *Antimicrobial stewardship programs in health care systems*. Clin Microbiol Rev, 2005. **18**(4): p. 638-656.
36. Simon, A., et al., *Antibiotic stewardship in paediatrics*. Monatsschrift Kinderheilkunde, 2016: p. 1-7.
37. Dellit, T.H., et al., *Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship*. Clin Infect Dis, 2007. **44**(2): p. 159-177.
38. Agwu, A.L., et al., *A World Wide Web-based antimicrobial stewardship program improves efficiency, communication, and user satisfaction and reduces cost in a tertiary care pediatric medical center*. Clin Infect Dis, 2008. **47**(6): p. 747-753.
39. Smith, M.J., J.S. Gerber, and A.L. Hersh, *Inpatient Antimicrobial Stewardship in Pediatrics: A Systematic Review*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2015. **4**(4): p. e127-135.
40. Goff, D.A., et al., *Is the "low-hanging fruit" worth picking for antimicrobial stewardship programs?* Clin Infect Dis, 2012. **55**(4): p. 587-592.
41. Legendre, D.P., et al., *Antibiotic hypersensitivity reactions and approaches to desensitization*. Clin Infect Dis, 2014. **58**(8): p. 1140-1148.
42. Ventola, C.L., *The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats*. P T, 2015. **40**(4): p. 277-283.
43. Magsarili, H.K., et al., *Making a Case for Pediatric Antimicrobial Stewardship Programs*. Pharmacotherapy, 2015. **35**(11): p. 1026-1036.
44. Kearns, G.L., et al., *Developmental pharmacology--drug disposition, action, and therapy in infants and children*. N Engl J Med, 2003. **349**(12): p. 1157-1167.
45. Cohen, A.L., et al., *National surveillance of emergency department visits for outpatient adverse drug events in children and adolescents*. J Pediatr, 2008. **152**(3): p. 416-421.
46. Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention, R.K.I., *[Public health requirements in punctures and injections]*. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2011. **54**(9): p. 1135-1344.
47. Infektiologie, D.-D.G.f.P., *Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie und des Paed IC Projektes zur Erfassung des Antibiotika-Verbrauches in Kinderkliniken im Rahmen eines Antibiotic Stewardship Programmes*. 2013: p. 7.
48. Trasande, L., et al., *Infant antibiotic exposures and early-life body mass*. Int J Obes (Lond), 2013. **37**(1): p. 16-23.

49. Azad, M.B., et al., *Infant antibiotic exposure and the development of childhood overweight and central adiposity*. Int J Obes (Lond), 2014. **38**(10): p. 1290-1298.
50. Bailey, L.C., et al., *Association of antibiotics in infancy with early childhood obesity*. JAMA Pediatr, 2014. **168**(11): p. 1063-1069.
51. Murphy, R., et al., *Antibiotic treatment during infancy and increased body mass index in boys: an international cross-sectional study*. Int J Obes (Lond), 2014. **38**(8): p. 1115-1159.
52. Saari, A., et al., *Antibiotic exposure in infancy and risk of being overweight in the first 24 months of life*. Pediatrics, 2015. **135**(4): p. 617-626.
53. Li, D.K., et al., *Infection and antibiotic use in infancy and risk of childhood obesity: a longitudinal birth cohort study*. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016.
54. Marra, F., et al., *Antibiotic use in children is associated with increased risk of asthma*. Pediatrics, 2009. **123**(3): p. 1003-1010.
55. Araujo da Silva, A.R., et al., *Role of antimicrobial stewardship programmes in children: a systematic review*. J Hosp Infect, 2017.
56. Hübner, J., et al., *Pilotprojekt einer pädiatrischen Antibiotic-Stewardship-Initiative am Dr. von Haunerschen Kinderspital – neue Wege der pädiatrischen Infektiologie*. Klin Padiatr, 2013. **225**(4): p. 223-239.
57. Kreitmeyr, K., et al., *Pediatric antibiotic stewardship: successful interventions to reduce broad-spectrum antibiotic use on general pediatric wards*. Infection, 2017.
58. Weiss, K. and A. Simon, *Antibiotic Stewardship and Hospital Hygiene in German Paediatric Inpatient Facilities: A Qualitative Survey from the Paed IC Working Group*. Klin Padiatr, 2016. **228**(5): p. 257-262.
59. Valcourt, K., et al., *Drug use density in critically ill children and newborns: analysis of various methodologies*. Pediatr Crit Care Med, 2009. **10**(4): p. 495-499.
60. Newland, J.G., et al., *Impact of a Prospective-Audit-With-Feedback Antimicrobial Stewardship Program at a Children's Hospital*. J Pediatric Infect Dis Soc, 2012. **1**(3): p. 179-186.
61. Guillot, J., et al., *Usefulness of defined daily dose and days of therapy in pediatrics and obstetrics-gynecology: a comparative analysis of antifungal drugs (2000-2001, 2005-2006, and 2010-2011)*. J Pediatr Pharmacol Ther, 2014. **19**(3): p. 196-201.
62. Hübner, J. Zentrum für pädiatrische Hämatologie und Onkologie, *Fieber in Neutropenie Behandlungsleitlinie*. 2016. **1**: p.1.
63. Downes, K.J., et al., *Association of Acute Kidney Injury With Concomitant Vancomycin and Piperacillin/Tazobactam Treatment Among Hospitalized Children*. JAMA Pediatr, 2017. **171**(12): p. e173219.
64. Watkins, R.R. and S. Deresinski, *Increasing Evidence of the Nephrotoxicity of Piperacillin/Tazobactam and Vancomycin Combination Therapy-What Is the Clinician to Do?* Clin Infect Dis, 2017. **65**(12): p. 2137-2143.

65. Infektiologie, D.G.f.P., *DGPI Handbuch: Infektionen bei Kindern und Jugendlichen*. 6 ed. 2013.
66. Schmid, I., *Ambulanzmanual Pädiatrie von A-Z*. 4 ed. 2014, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
67. Hospital, J.H., *The Harriet Lane Handbook, Twentieth Edition*. 20th Edition ed. 2015, 1600 John F. Kennedy Blvd., Ste 1800, Philadelphia, PA 19103-2899: Elsevier Saunders.
68. Bradley, J.S. and J.D. Nelson, *2016 Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy 22nd Ed*, ed. J.B. Cantey and D.W. Kimberlin. 2015. 286.
69. Taketomo CK, H.J., Kraus DM, *Pediatric & Neonatal Dosage Handbook*. 18th ed. 2011, Hudson, Ohio: Lexi-Comp.
70. Royal Pharmaceutical Society, B., *BNF for Children 2015-2016*. 2015, Tavistock Square, London: BMJ Group.
71. Dalton, B.R., et al., *Antimicrobial use over a four-year period using days of therapy measurement at a Canadian pediatric acute care hospital*. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2015. **26**(5): p. 253-258.
72. Levy, E.R., et al., *Rates and appropriateness of antimicrobial prescribing at an academic children's hospital, 2007-2010*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2012. **33**(4): p. 346-53.
73. Feazel, L.M., et al., *Effect of antibiotic stewardship programmes on Clostridium difficile incidence: a systematic review and meta-analysis*. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 2014. **69**(7): p. 1748-1754.
74. Dancer, S.J., et al., *Approaching zero: temporal effects of a restrictive antibiotic policy on hospital-acquired Clostridium difficile, extended-spectrum beta-lactamase-producing coliforms and meticillin-resistant Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents, 2013. **41**(2): p. 137-142.
75. Mc, K.J., et al., *Patient-level analysis of incident vancomycin-resistant enterococci colonization and antibiotic days of therapy*. Epidemiol Infect, 2016. **144**(8): p. 1748-1755.
76. Hübner, J., et al., *Pilotprojekt einer pädiatrischen Antibiotic-Stewardship-Initiative am Dr. von Haunerschen Kinderspital – neue Wege der pädiatrischen Infektiologie*. Klin Padiatr, 2013. **225**(4): p. 223-229.
77. Polk, R.E., et al., *Benchmarking risk-adjusted adult antibacterial drug use in 70 US academic medical center hospitals*. Clin Infect Dis, 2011. **53**(11): p. 1100-1110.
78. Ekins-Daukes, S., et al., *Antibiotic prescribing for children. Too much and too little? Retrospective observational study in primary care*. Br J Clin Pharmacol, 2003. **56**(1): p. 92-95.
79. Guillemot, D., et al., *Low dosage and long treatment duration of  $\beta$ -lactam: Risk factors for carriage of penicillin-resistant streptococcus pneumoniae*. JAMA, 1998. **279**(5): p. 365-370.



80. Schrag, S.J., et al., *Effect of short-course, high-dose amoxicillin therapy on resistant pneumococcal carriage: A randomized trial*. JAMA, 2001. **286**(1): p. 49-56.
81. Control, E.C.f.D.P.a., *Surveillance of antimicrobial resistance in Europe 2016. Annual Report of the European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net)*. 2017, ECDC: Stockholm, p. 7-60.
82. Tamma, P.D., et al., *Pediatric antimicrobial susceptibility trends across the United States*. Infect Control Hosp Epidemiol, 2013. **34**(12): p. 1244-1251.
83. Hui-Min, Y., et al., *Analysis of distribution and antibiotic resistance of pathogens isolated from the paediatric population in Shenmu Hospital from 2011-2015*. J Int Med Res, 2018. **46**(1): p. 225-233.
84. Bloomfield, C., et al., *Assessing Predictive Performance of Published Population Pharmacokinetic Models of Intravenous Tobramycin in Pediatric Patients*. Antimicrob Agents Chemother, 2016. **60**(6): p. 3407-3414.
85. Hersh, A.L., et al., *Antimicrobial stewardship programs in freestanding children's hospitals*. Pediatrics, 2015. **135**(1): p. 33-39.
86. Di Pentima, M.C. and S. Chan, *Impact of antimicrobial stewardship program on vancomycin use in a pediatric teaching hospital*. Pediatr Infect Dis J, 2010. **29**(8): p. 707-711.
87. Di Pentima, M.C., et al., *Antimicrobial prescription errors in hospitalized children: role of antimicrobial stewardship program in detection and intervention*. Clin Pediatr (Phila), 2009. **48**(5): p. 505-512.